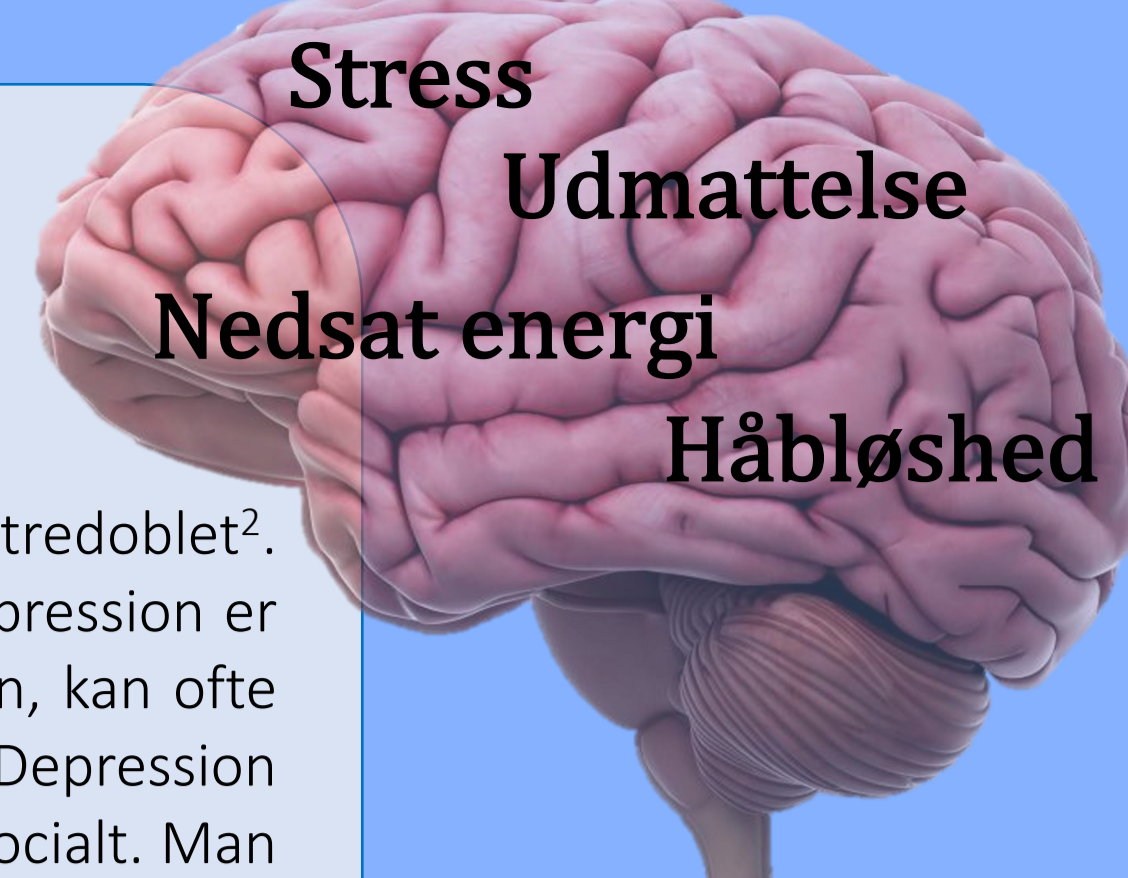


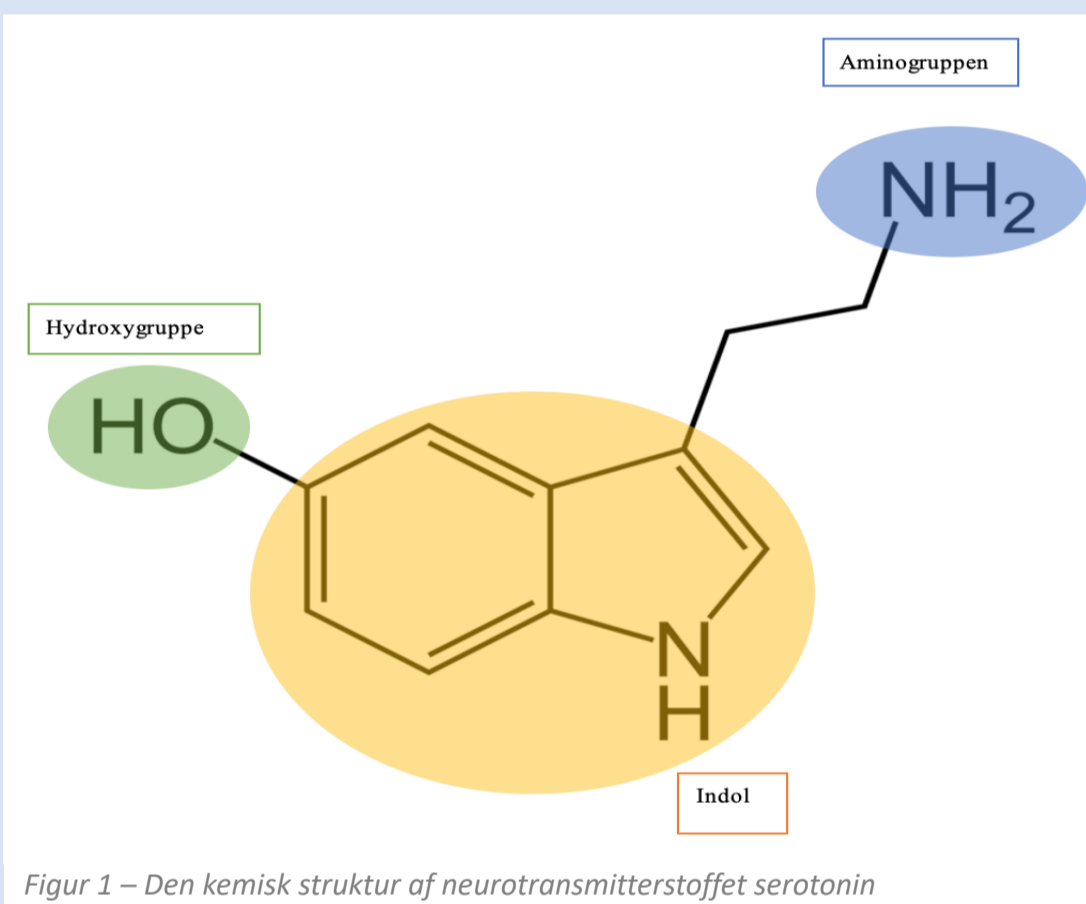
1. Depression - en folkesygdom



Siden år 2000 er antallet af unge danskere mellem 15 og 19 år, som oplever og udvikler depression, tredoblet². Denne stigning er bekymrende og et klart tegn på et samfundsproblem, som bør tages alvorlig. Depression er en neurologisk sygdom, som varierer fra person til person. De individer, som rammes af depression, kan ofte føle en nedsat livskvalitet, som belaster den enkelte samt familien, arbejdspladsen og samfundet. Depression har derfor mulighed for at begrænse den enkeltes muligheder for at udvikle sig både personligt og socialt. Man kender ikke årsagen til depression, men man mener det skyldes f.eks. et samspil mellem ens sociale, familier og genetiske forhold. Ved depression oplever personen nogle kernesymptomer, såsom nedsat lyst, interesse og energi, som øger ens tilbøjelighed til at blive træt. Derudover oplever personen også nogle ledsagesymptomer, såsom selvmordstanker eller skyldfølelse m.m.⁴. Afhængig af følgende symptomer skelnes mellem svære, moderate og lettere depressioner. Fælles for alle med depression er dog, at det skal behandles med psykologisk behandling i form af støtte og/eller medicinsk behandling¹².

Lykkehormonet serotonin

Depression medfører, at nogle af kroppens neurotransmitterstoffer, såsom dopamin, noradrenalin og serotonin, er ude af balancen i hjernen. Serotonin sørger f.eks. for at regulere kroppens adfærd og opmærksomhed, og under depression ser man en tydelig mangel på serotonin i hjernen. Serotonins virkning mellem to neuroner sker, når serotonin frigives fra vesiklerne via en exocytose i det præsynaptiske neuron. Serotonin frigives i synapsespalten, hvorefter neurotransmitterstoffet optages af det postsynaptiske neuron ved at binde sig til en G-protein-koblet receptorer, hvilket vil udløse et aktionspotentiale, som vil føre lykkesignalet videre. Det serotonin, som ikke bliver optaget, vil ligge ude i synapsespalten, hvor det enten vil blive genoptaget i præsynapsen eller nedbrudt af enzymet monoaminoxidase¹⁰.



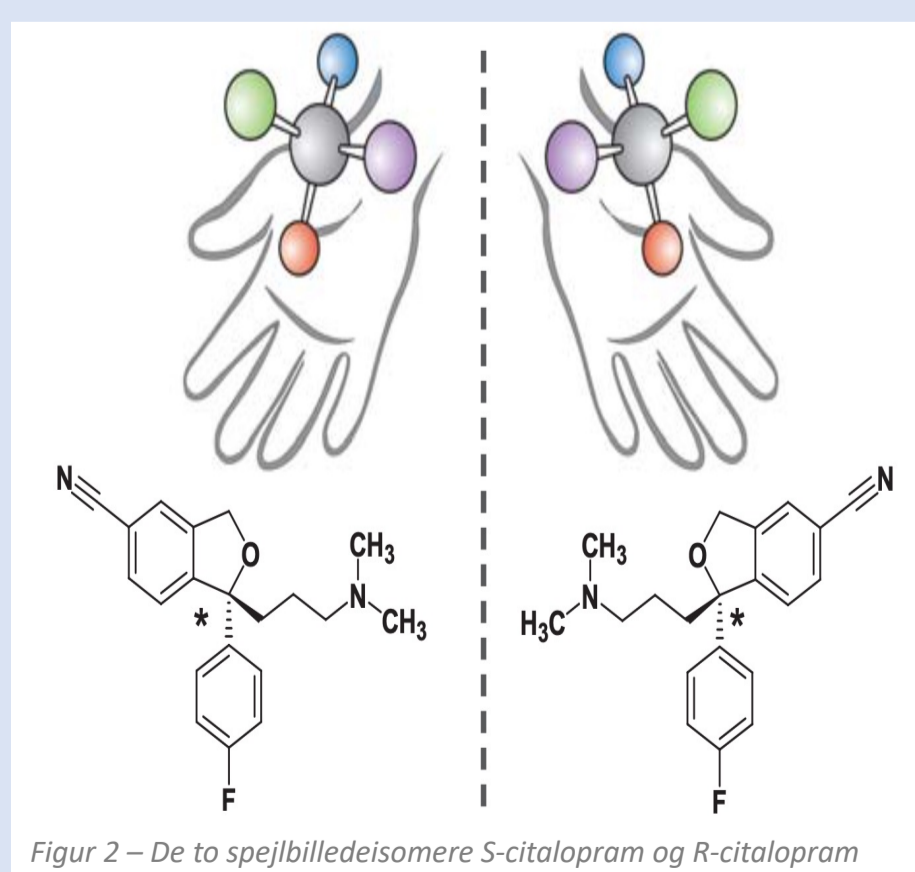
Figur 1 – Den kemiske struktur af neurotransmitterstoffet serotonin

Serotonins systematiske navn er 5-hydroxytryptamin, og den består af tre funktionelle grupper:

- o Aminogruppe: hydrofil, baseegenskaber
- o Hydroxygruppe: hydrofil, syreegenskaber
- o Indol: hydrofob

2. "Lykkepillen" citalopram

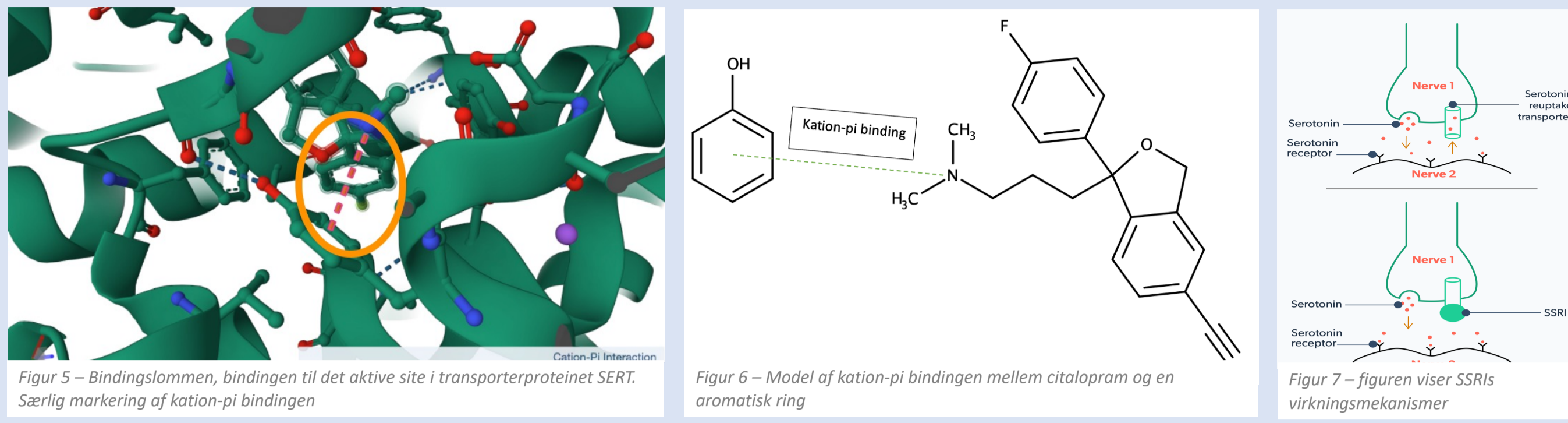
Størstedelen af det bekendte og anvendte antidepressive medicin SSRI er fremstillet på baggrund af serotoninhypotesen, som hævder, at et lavere serotonin-niveau i hjernen, kan være årsagen til depression. Ved indtagelse af SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) har man mulighed for at lindre symptomerne ved depression ved at øge niveauet af serotonin i hjernen. Dette kan man blandet andet gøre med lægemidlet citalopram, som vil hæmme genoptagelsen af serotonin i den præsynaptiske neuron. Ved indtagelse af citalopram vil det aktive stof i pillen fungerer som en antagonist, der vil blokere for den præsynaptiske transport-protein-receptorers genoptagelse af serotonin. Dette ville derfor tvinge serotonin til at forblive i synapsen, hvilket medfører, at der kan sendes flere signaler, da G-protein-koblet receptorer vil aktiveres mere end normalt⁹.



Figur 2 – De to spejlbilledisomere S-citalopram og R-citalopram

Citalopram indeholder spejlbilledisomeri, idet der eksisterer to molekyler som er hinandens spejlbilleder. Dette giver stoffet et chiralit center, hvilket stjernen på figur 2 markerer. Det asymmetriske carbonatom er bundet til fire forskellige atomgrupper – nitrilgruppe på en aromatisk ring, en heterocyklisk ring med en oxyngruppe, halogeneret aromatiske ring og amin. Citalopram kan derfor findes som to spejlvendte isomerer, både S-citalopram og R-citalopram⁶. Dog er det kun S-citalopram, som opnår den ønskede virkning til behandling af depression, idet S-formens affinitet for serotonin genoptagelsessystem cirka er 150 gange højere sammenlignet med R-formen. Derfor er lægemidlet blevet videreudviklet, således at det kun er S-formen, som indgår i det nye lægemiddel escitalopram⁵.

4. Bindingslomme



På figur 5 ses en røntgen scanning af serotonintransportøren⁸ (SERT), og hvordan S-formen af citalopram har bundet sig til dets aktive center. SERT er en af menneskets tre monoamin transportører⁹, som har til opgave at transportere neurotransmitterstoffet serotonin. Denne transport foregår fra synapsespalten tilbage til den præsynaptiske neuron. Citalopram vil binde sig til bindingslommen i den tertiære struktur af proteinet ved en kation-pi binding, som i dette tilfælde er den tertiære amin, der fungerer som den positive elektriske ladning, hvilket også giver den første del af navnet - kation. Den tertiære amin binder sig til den negative elektronsky fra den aromatiske ring i SERT i en pi binding. Herfra kommer det samlede navn kation-pi binding, hvilket fungerer som en stærk intermolekylær binding. Spejlbilledisomerien spiller derfor en afgørende rolle, eftersom på den spejlvendte R-form af citalopram befinder den bindende positive ladet amin sig væk fra den mulige bindende aromatiske ring. Tilstedeværelsen af R-formen komplicerer S-formens tilslutning til SERTs aktive center, hvorfra man derfor har videreudviklet escitalopram. Samtidig danner escitalopram london-bindinger mellem de upolære dele af escitalopram og SERT.

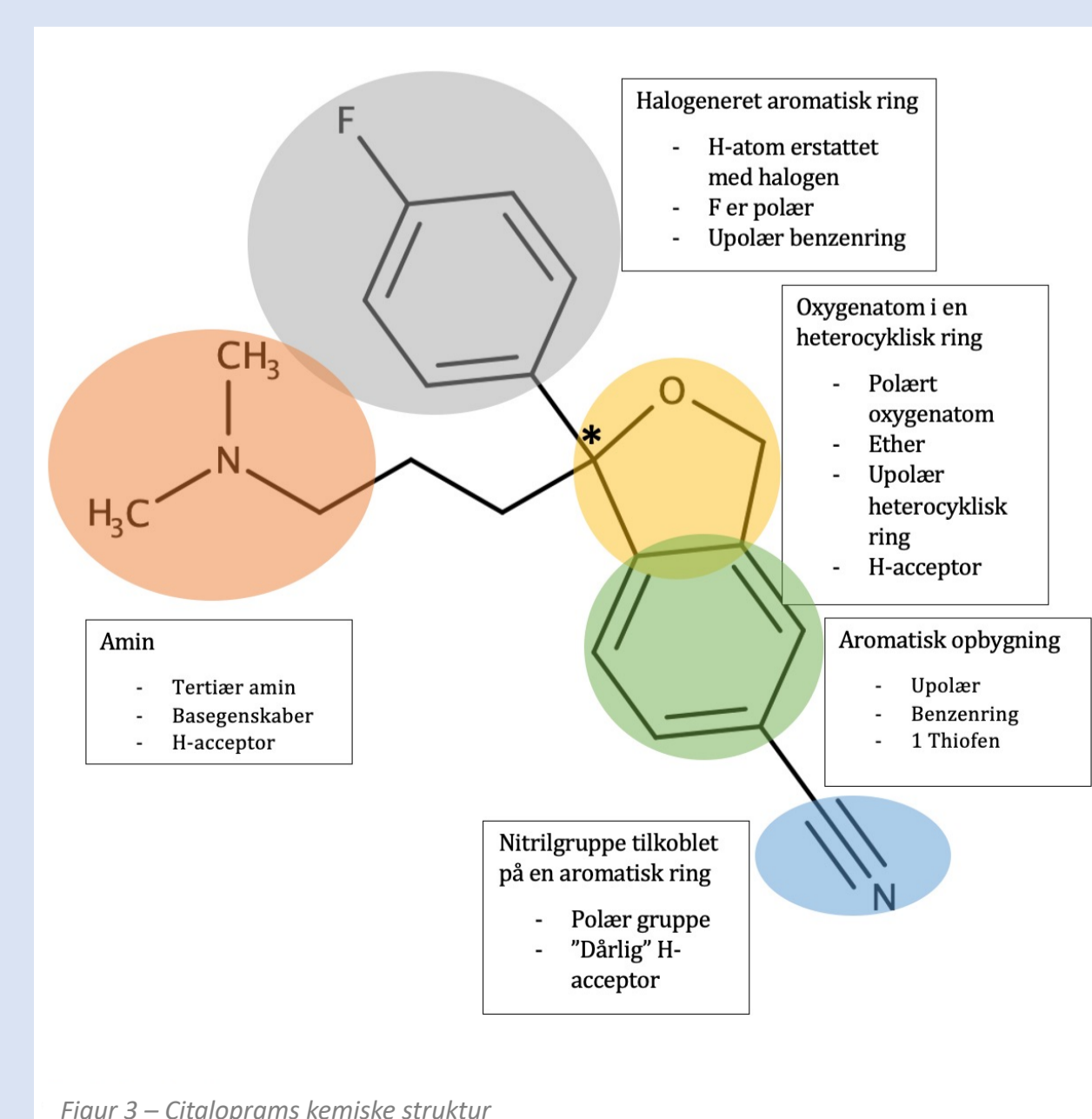
3. Lipinskis regel af fem

Ved oral administration af et lægemiddel er det essentielt at have en god biotilgængelighed, hvilket er lægemidlets evne til at blive absorberet hen over tarmepitelcellelaget. Lægemidlets vej gennem tarmepitelcellelaget og hermed ind til blodbanen, kræver dog en vis polaritet, idet den både skal have egenskaber til at krydse de hydrofobe cellemembraner, og samtidig kunne transportere sig via blodet, som er hydrofilt. For at citalopram skal påvirke SERT-receptorerne, er det nødsaget til at passere den tætte og hydrofobe blod-hjerne-barrieren¹. Citalopram skal hermed kunne opfylde en række krav for at kunne optages i kroppen og opnå den ønskede effekt. Lipinskis regel af 5 er et sæt af krav, som er brugt til at bestemme et lægemidlets evne til at blive optaget i kroppen. Lipinskis fire regler samt hvorvidt om citalopram opfylder dem, kan ses på tabellen. Her kigges der specifikt på lægemidlets molekylvægt samt dets evne til at danne hydrogen-bindinger og dets polaritet¹.

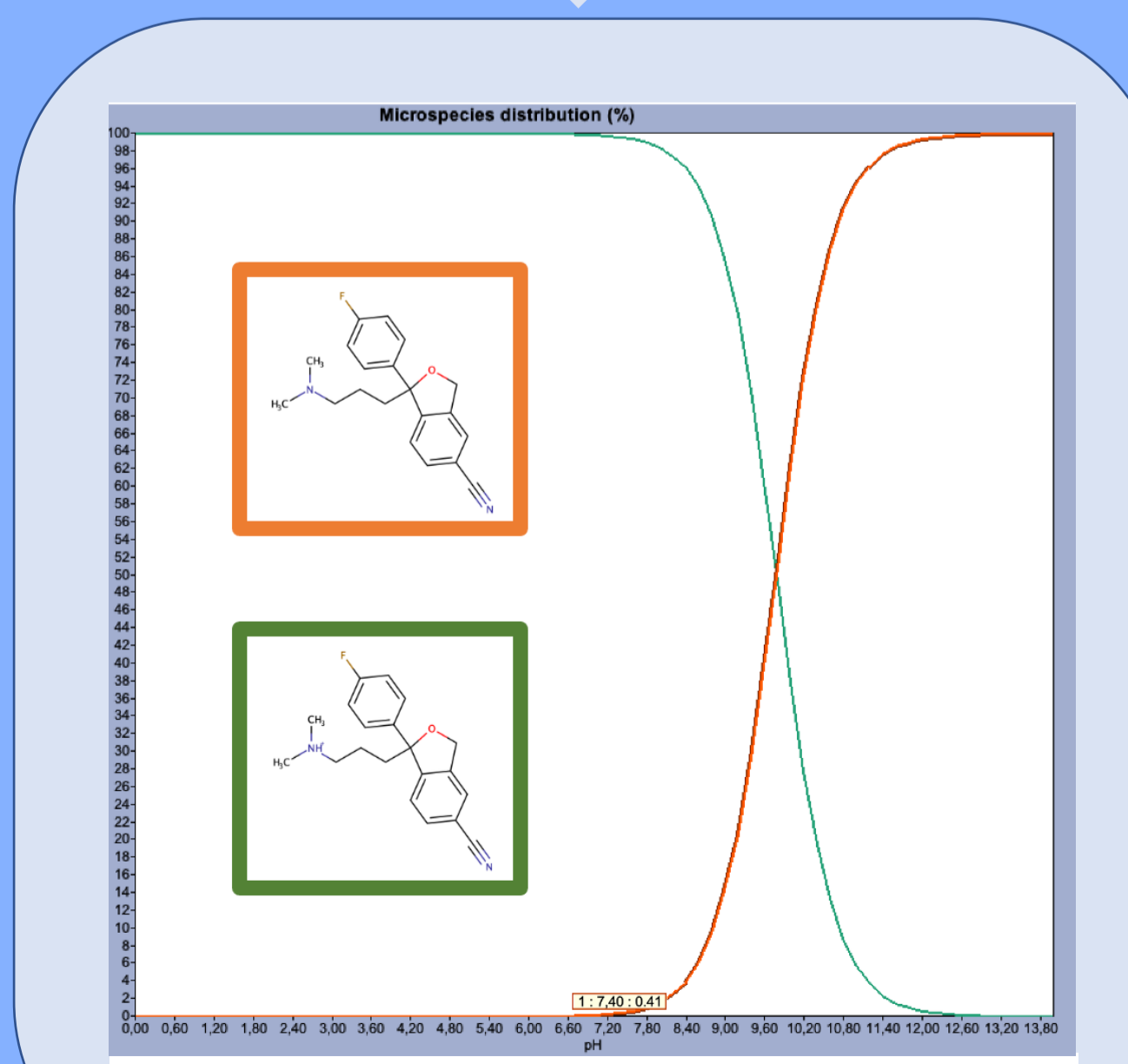
Lipinskis regel af 5	Godkendt
Have en molekylvægt under 500 Da	Citalopram opfylder dette krav, idet lægemidlet har en molekylvægt på 324,392 Da
Ikke have flere end 5 hydrogenbindingsdonorer (HBD)	Citalopram opfylder dette krav, idet Citalopram ikke har nogen hydrogenbindingsdonorer
Ikke have flere end 10 hydrogenbindingsacceptorer (HBA)	Citalopram har 4 hydrogenbindingsacceptorer har opfylder hermed dette krav
$1 < \log D_{7,4} > 5$	Citalopram har en logD på 1,41 ved pH 7,40

Tabell over Lipinskis regel af 5, og Citaloprams kemiske egenskaber

Citalopram har grundet dens aminogruppe syrebaseegenskaber. Lægemidlets egenskaber til at afgive eller optage en hydron spiller derfor en stor rolle i dets biotilgængelighed, idet citalopram kun kan passere blod-hjerne-barrieren på neutral form. Ud fra Bjerrumdiagrammet (figur 4) kan det ses, at kun 0,41% af lægemidlet befinder sig på neutral form ved fysiologisk pH 7,4. Ligevægten mellem den ladede form og den neutrale form vil dog forskydes mod den neutrale form, eftersom den kan passere blod-hjerne-barrieren. Hver gang den neutrale form passerer barrieren, så vil ligevægten forskydes mod den neutrale form igen. Herfra vil der løbende dannes mere stof, der har egenskaben til at passere barrieren.



Figur 3 – Citaloprams kemiske struktur



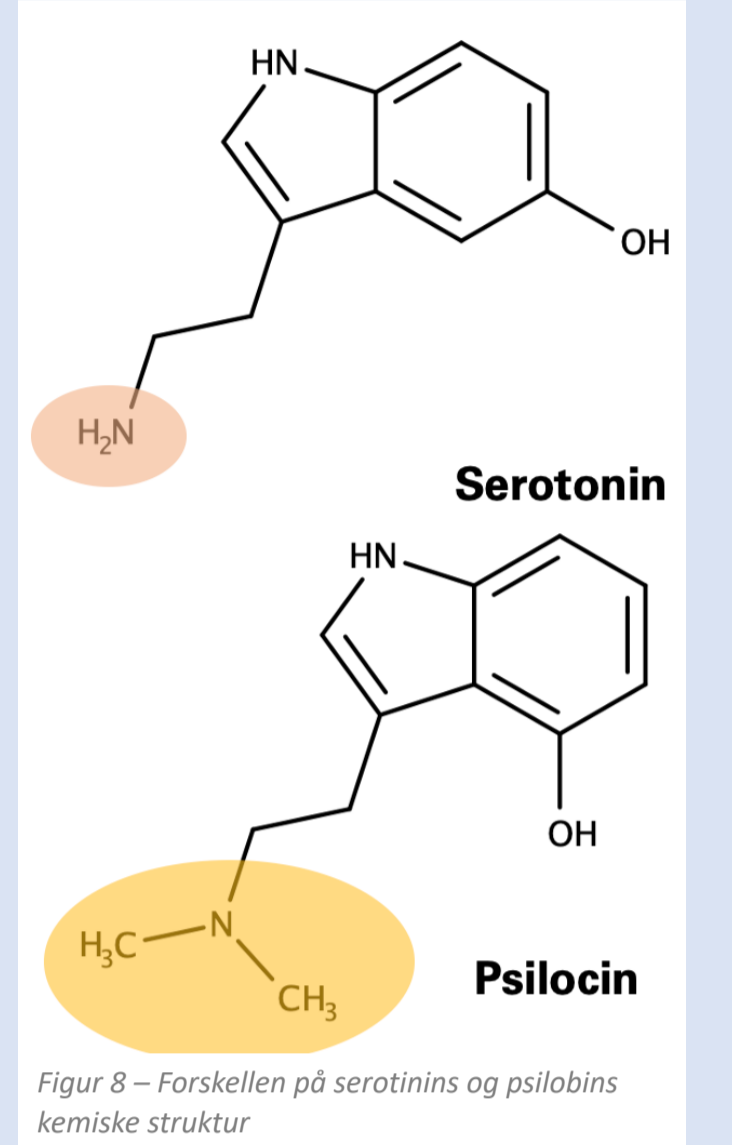
Figur 4 – Citaloprams Bjerrumdiagram

5. Vejen til lysere tider



Selvom lægemidlet citalopram lindrer symptomerne for depression ved at øge mængden af serotonin i synapsespalten, så er dens virkning ikke helt konsekvensfri. Den opnår dens virkning ved at virke som en antagonist, idet den blokerer for genoptagelsen af serotonin i det præsynaptiske endeknop. Denne blokering af genoptagelsen fører til en ophobning af serotonin i synapsespalten, og koncentrationen af serotonin vil derfor vende tilbage til det normale niveau, og dermed øge ens lykkefølelse i hjernen. Dog ses også en bagside af medaljen, idet der samtidig opstår nogle fysiologiske konsekvenser ved indtagelse, som blandt andet hovedpine, søvnløshed og svimmelhed, hvilket gør, at lægemidlet ikke vil være egnet til alle. Derfor har man videreudviklet citalopram til escitalopram, som kun består af S-formen, hvilket dermed giver et renere lægemiddel med en større effekt, en hurtigere virkning og færre bivirkninger end citalopram¹¹.

Kigger vi derimod i en helt anden retning, så kunne en alternativ behandling i fremtiden være brugen af psykedeliske svampe. Gennem de seneste par år er man begyndt at forske i netop dette, da psykedeliske svampe muligvis har medicinsk potentiale. Ved indtagelse af psykedeliske svampe nedbrydes psilocybin til det aktive stof psilocin³. Eftersom psilocin ligner transmitterstoffet serotonin strukturelt set, kan stoffet fremme en psykedelisk virkning ved at binde sig som en partiel agonist til serotoninreceptorer i CNS. Man har fundet frem til, at psilocin binder sig til 5HT2A-receptorer i hjernen, som er en subtype af G-proteinkoblede receptorer³. Den psykedeliske effekt mærkes som en euforisk og hallucinerende oplevelse. Dog er det vigtigt at huske, at denne type behandling stadig er under forskning, og muligvis også kan indeholde bivirkning eller fysiologiske konsekvenser for individet.



Figur 8 – Forskellen på serotonins og psilobins kemiske struktur

Referencer

1. Biotechacadamy.dk: lægemidlets vej gennem kroppen (besøgt 12/02/2023)
2. Danske patienter: *Antallet af unge med depression er tredoblet*, (besøgt: 12/02/2023)
3. Dimis-Oliveira, Ricardo Jorge: *Metabolism of psilocybin and psilocin*, (besøgt: 17/02/2023)
4. Kessing, Lars Vedel (2021): *Depression, Symptomer*, (besøgt: 19/02/2023)
5. Landy, Kristen m.fl.: *Escitalopram*, (besøgt: 10/02/2023)
6. Linderth, Lars m.fl.: *Kemisk design af lægemidler* (besøgt: 13/02/2023)
7. Nielsen, Ole Vesterlund m.fl.: *Basiskemi B*, 2010
8. RCSB PDB, PDBkode:5175 (besøgt:12/02/2023)
9. Rudnick, Gary (2007): *SERT, Serotonin transporter*, (besøgt: 12/02/2023)
10. Schjøth-Eskesen: *Indholdsfortegnelse - Aarhus Universitet*, (besøgt: 14/02/2023)
11. Sibille, Etienne. m.fl.: *SERT-ainly Involved in Depression, but when*, (besøgt: 13/02/2023)
12. Sundhed.dk: *Depression*, (besøgt 12/02/2023)

DEPRESSION