45. výroční konference Americké neuropsychofarmakologické společnosti (ACNP) 3.–7. 12. 2006, Hollywood, Florida, USA

CYRIL HÖSCHL, JIŘÍ HORÁČEK

V prosinci 2006 proběhla v Hollywoodu (Florida) pravidelná konference ACNP (American College of Neuropsychopharmacology). Konference měla již tradičně velmi vysokou odbornou úroveň. Program pak byl zaměřen především na nové objevy molekulární biologie a genetiky v rámci biologické psychiatrie.

Pro nás, kteří si stále klademe otázku, do jaké míry jsou animální modely psychiatrických onemocnění relevantní pro poruchy chování a prožívání u lidí, byla osvěžující přednáška **Marka Geyera** ze San Diega, který kromě toho, že upozornil na význam dopaminergního antagonizmu na receptorech D1 (myši knock-outované pro dopaminový transportér vykazovaly nadměrný pohyb ve volném poli, což upravovali pouze antagonisté D1, nikoli např. racloprid), prezentoval výsledek pilotního pokusu s testem otevřeného pole (open field) u člověka. Pokusnou osobu umístil do prostoru se stolem, policí a několika předměty, avšak bez možnosti si sednout. Pohyb pokusné osoby v takovém prostoru sledoval podobně, jako se sleduje trajektorie pohybu potkana ve volném poli. Cílem pokusu bylo vyjasnit vztah mezi hyperaktivitou při hodnocení mánie a schizofrenie. Vyhodnocoval akceleraci, entropii pohybu, behaviorální klasifikaci (např. perseverace apod.). U manických pacientů zjistil zvýšenou akceleraci, zvýšenou perseveraci atd. Hlavní zjištěním pak je, že lidské kontroly v otevřeném poli rychle habituují, maničtí pacienti jsou hyperaktivní stále a schizofrenní nemocní mají kratší lokomoci na počátku a rovněž nevykazují typickou habituaci. Tzv. translační věda (translational science) studuje vztah animálních pokusů a lidského chování obousměrně a je tedy jakýmsi obousměrným přemostěním mezi základním a klinickým výzkumem.

Gunvant Thaker shrnul dosavadní poznatky o endofenotypech u schizofrenie. Hodnotil několik elektrofyziologických parametrů, jako je PPI (prepulzní inhibice úlekové reakce) a vlna P50, výsledky v kognitivních testech a především pak sledovací pohyby. V prezentovaných analýzách provedl dekompozici sledovacích pohybů ve snaze identifikovat extraretinální cestu regulující plynulé sledovací oční pohyby. Zjistil, že genotyp pro katechol-O-methyl transferázu (COMT) predikuje 10 % variance této komponenty. U schizofrenie pak byl genotyp MetMet překvapivě spojen s nejhorším výkonem ve sledovacích očních pohybech. Podobně tomu bylo v případě genu pro dopaminový transportér. Hlavním zjištěním pak bylo, že odlišné kandidátní geny odlišně predikuji fenotyp.

David Braff se věnoval dekonstrukci schizofrenie pomocí hodnocení endofenotypů. Předložil strategii vyhodnocení genetických vlivů na základě předpokladu, že polymorfizmus pro jednotlivé geny může být podkladem endofenotypové dysfunkce. Předložil schéma integrace funkčního stavu přes příznaky, kognici, pozornost až k neurotransmisi a kandidátním genům. Předložené výsledky byly založeny na vytvoření projektu COGS (genetické konsorcium pro schizofrenii), který reprezentuje databázi rodin s mnohočetným postižením. V hodnocení endofenotypů zdůraznil proměnné PPI a P50, oba parametry pak kupodivu pouze málo korelují.

Loubna Erraji-Benchekroun (Columbia University) studovala vztah agrese a exprese genů v různých částech mozku. Zaměřila se hlavně na dorsolaterální prefrontální kůru (DLPC), konkrétně oblast BA9 a BA47. Zjistila vztah mezi agresivitou a expresí genu pro GABA, glutamát, AQP4 a glutamin a genů pro kompenzační mechanizmy, např. superoxiddismutázu (SOD), MAPK, a to zejména v oblasti BA47. Gen AQP4 (pro akvaporin) souvisí se zvýšeným objemem (otokem) buněk, včetně neuronů.

Tyrone Cannon hovořil o strategiích, které umožňují použít zobrazovací metody u schizofrenie v závislosti na předpokládané fenotypové variabilitě. Použití izolovaných monozygotních dvojčat umožňuje hodnotit změny, které jsou závislé na negenetických vlivech. Haplotypy asociované s kandidátním genem DISK1 jsou spojeny s redukcí šedé hmoty prefrontálně a poruchou krátkodobé a dlouhodobé paměti.

A. A. Mathé testoval na modelech HAB-LAB (zvířata s vysoce resp. nízce vyjádřenou úzkostí vyvolanou zvýšeným T-bludištěm) rozdíl v expresi genu pro neuropeptid Y, pro CGRP, CRH apod. Vysoká úzkost korelovala se zvýšenou expresí NPY v prefrontální kůře, v gyrus cinguli, v hypothalamu, v periakveduktální šedi aj. Vysoce vyjádřená úzkost je také spojena s vyšší expresí CGRP. Je zajímavé a částečně paradoxní, že v expresi genu pro CRH rozdíl mezi HAB a LAB nebyl. C. Barrová ukázala, že alela OPRM1G souvisí s attachmentem a separací od matky. Nositelé alely 77G jsou adaptivnější na změnu situace a odolnější.

Anita Hanssonová ukázala, že locus CRHR1 (receptor CRH1) souvisí s příjmem alkoholu a je u potkanů kmene s nadměrnou preferencí alkoholu zvýšeně exprimován. Antagonista CRH1 receptoru antalamin snižuje příjem alkoholu (self-administration) u alkohol preferujících potkanů.

David Lowe poukázal na důležitost podjednotky Nα7 nikotinového receptoru pro kognitivní funkce. Zdá se totiž, že parciální agonista tohoto podtypu nikotinového receptoru, MEM3454, je účinný v kognitivních testech a mohl by být nadějným lékem Alzheimerovy demence. Kromě parciálního agonizmu na Nα7 receptorech vykazuje též antagonistické působení na 5HT3 receptorech.

R. Levitan ve svém příspěvku „The Class III Allele of the Insulin Gene VNTR Promotes a Seasonal Thrifty Phenotype in Women with Seasonal Affective Disorder“ poukázal na souvislost mezi podtypem DRD4 receptoru (alela se 7 repeticemi), obezity (BMI) a tzv. class III alely pro inzulin. Promotor inzulinového receptoru je umístěn na chromozomu 11 a vykazuje dvě alely: class I (krátká) a class III (dlouhá). Dlouhá verze souvisí se zvýšeným fetálním růstem, zvýšeným

BMI, inzulinovou rezistencí a zvýšeným obsahem tuku a se syndromem polycystických ovarií. Autor dává do souvislosti působení melatoninu (ve vysokých severních šířkách má zajistit zvýšené energetické zásoby na zimu), fetálních genů, sezóny data narození a polymorfizmu genu pro D4 dopaminový receptor a pro inzulin. Tato kombinace je významná jak ve vztahu k behaviorálním projevům, tak k typu metabolizmu (obezita).

Dan Rujescu (Mnichov) upozornil na důležitost exprese genu pro krystalin (Crybb2), jehož mutace se podílí na vzniku šedého zákalu a exprimuje se nejenom v čočce, nýbrž i v mozku. Mutace tohoto genu vede ke zvýšené lokomoci, snížené exploratorní aktivitě a naopak zvýšené aktivitě sociální. Celkově se zdá, že mutace Crybb2 narušuje senzorimotorický gating, což se projevuje jednak sníženou supresí evokovaného potenciálu P50, narušením kognitivních funkcí apod.

Anantha Shekhar hovořila o možnostech podávání antagonistů orexinu u panické poruchy. Orexinové neurony blokují syntézu GABA v dorzomediálním hypothalamu a mohou se tak podílet na patofyziologii panické poruchy. Centrální aplikace orexinu vyvolává anxietu pod modelem panického záchvatu a zvýšenou reaktivitu na laktát. Blokáda Orexin-1 receptorů pak snižuje citlivost na panikogeny a antagonické jsou nadějné léky na terapii panické poruchy. Antagonista orexinu SB344867 výrazně omezuje výskyt panických stavů po infuzi laktátu. Jeho struktura je zatím tajná, protože je předmětem patentního řízení.

Carrie John a spol. připomněli, že mutace genu pro NR1 podjednotku vede k částečně defektnímu NMDA receptoru, a to má behaviorální následky. Myši s deficitem NR1 podjednotky vykazují vyšší hladiny dopaminu. Je známo, že podání etanolu působí na jedné straně jakoby snížení NMDA aktivity a na druhé straně zvýšení dopaminergní aktivity extrastriatálně. NR1 podjednotka by se tedy mohla týkat mj. odměňovacího systému (reward system).

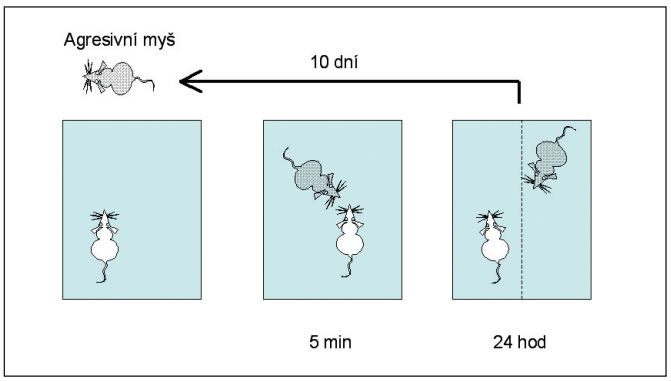
James Koenig se věnoval vyhodnocení animálních modelů. Animální model může rekapitulovat fenotypy schizofrenie a mapování fenotypů je nosnější strategií nežli pouhé modelování nemoci. Dále podal přehled všech možných modelů s výhodami a nevýhodami.

Hanns Möhler přednesl soubornou přednášku o farmakologických vlastnostech jednotlivých podtypů GABA receptorů. Zdůraznil, že alfa1 receptory jsou spojené se sedací a antikonvulzivními vlastnostmi jejich agonistů, alfa2 mediují bolest, alfa 3 pak mohou být spojeny s patofyziologií schizofrenie (lokalizované na monoaminergních neuronech), alfa 5 receptory jsou lokalizované extrasynapticky na trnech a modulují glutamaregní přenos. Inverzní agonisté alfa 5 pak zlepšují učení a nepůsobí anxiogenně.

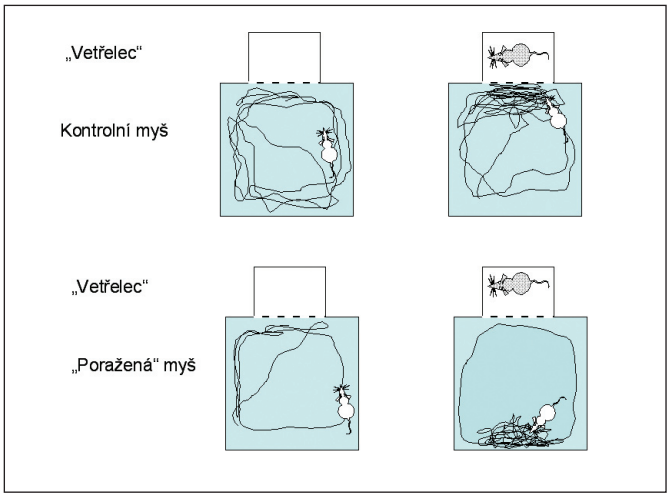
James Hagan se věnoval predikci zlepšení kognitivních funkcí podle preklinických modelů. Kognitivní funkce mají 7 základních domén, které mají vliv na funkční kapacitu a výsledek léčby schizofrenie. Dosavadní poznatku o atypických antipsychoticích v této oblasti jsou nejednoznačné. Proto jsou potřebné dobré animální modely s predikční validitou.

Jako modelová zvířata pak používají například potkany s prenatálním poškozením podáváním MK-801 nebo PCP. Clozapin nikoliv však haloperidol zlepšuje kognitivní deficit po subchronickém podávání PCP.

Eric Nestler z Dalasu se věnoval remodelaci chromatinu, která vysvětluje, jak vlastně funguje genová exprese. Chromatin může být ve dvou podobách, inaktivní a aktivní (otevřený). Aktivní je přístupný pro transkripční faktory, CREB apod. Histony mohou být metylované (metylace může být aktivující nebo represivní) a acetylované (acetylace je aktivující). Změny v chromatinové struktuře jsou na pozadí Rettova syndromu, syndromu fragilního X chromozomu, deprese, abúzu drog, schizofrenie, poruch učení a paměti apod. Na modelu agresivní myši autor ukázal změny, ke kterým dochází při rozvoji deprese v chromatinové struktuře. Myš, která je exponována agresorovi, vyvine následně defetistické chování (model deprese), které se projevuje sociálně vyhýbavým chováním (social avoidance)(obr. 1 a 2).



Obrázek 1: ***Po krátkodobé expozici agresorovi je myš následně exponována vetřelci dlouhodobě, byť „za mřížkou". Po několika dnech se u ní rozvinou defetistické známky podobné změnám u deprese.***



Obrázek 2: ***„Poražená myš" je sociálně vyhýbavá.***

U poražených (vystrašených) myší se v nucleus accumbens zvýší produkce růstového faktoru BDNF, čemuž lze zabránit podáním tricyklického antidepresiva imipraminu (!). Podkladem tohoto zvýšení BDNF je zřejmě to, že prohra v sociální interakci působí dlouhodobé zvýšení aktivity vláken střední tegmentální oblasti („VTA firing"). Je tedy zřejmé, že v nc. accumbens probíhá obrácený děj než v hipokampu, kde vlivem stresu dochází naopak spíše k neurodegeneraci (schéma 1).

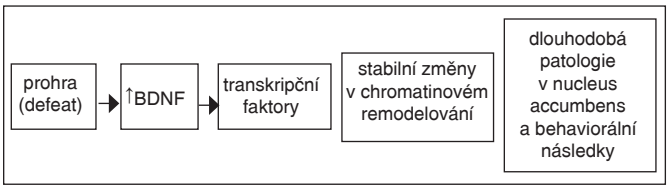


Schéma 1: ***Přestavba nc. accumbens vlivem prohry v sociální interakci.***

Nestler upozornil, že deacetylace histonu působí vlastně depresogenně a naopak inhibice histonové deacetylace (např. butyrátem sodným nebo trichostatinem či SAHA) působí antidepresivně. Indukce HDAC5 (histondeacetyláza) souvisí s odolností (resilience). Naopak, zvířata knock-outovaná pro HDAC5 jsou vulnerabilnější vůči depresi a indukce HDAC5 působí antidepresivně.

Michael O´Donovan (Cardiff, UK) probíral kandidátní geny pro schizofrenní poruchu jako G72, DISC1, DAOA, DTNBP1 (dysbindin), NRG1 (neuregulin) a diskutoval možné příčiny nesrovnalosti dosavadních genomických nálezů, zejména falešné pozitivity: mnohočetné testování (multiple testing), poruchy genotypizace, špatná statistika, stratifikace, publikační bias a někdy i podvody. Řešení genetického chaosu pak vidí v hledání funkčních změn v geonomu. Dysbindin i neuregulin mají polymorfizmy, které regulují především expresi těchto genů. Seeding metoda je založená na tom, že se vezme jeden kandidátní gen a testují se další polymorfizmy v metabolické řadě. Další metodou je hodnocení exprese celého genomu, metodika, která v posledních letech obrací naši pozornost především ke změně exprese genů pro myelinizaci. V této souvislosti pak byla hodnocena interakce mezi geny CNP, NRG1, a ERBB4 a OLIG2. Genetické interakce a relace mezi OLIG2, ERbb4 a CNP korelují, podobně pak také QKI a NRG1. Michael O´Donovan na závěr zdůraznil nutnost pokračovat v genetických studií u schizofrenie, protože celoživotní terapie jednoho pacienta se schizofrenií stojí 8 milionů liber.

Kathleen R. Merikangas se věnovala epidemiologii komplexních onemocnění. S dokončením projektu HUGO byly objeveny všechny mendelovské geny pro nemoci. V případě nemendelovských onemocnění je situace složitá, většina časopisů dokonce přijala standardy pro asociační studie, protože nálezy jsou často nereplikovány. Obecně pak lze říci, že je velmi nízká pravděpodobnost asociace mezi jedním genem a komplexní nemocní. Časný nástup je obecně velmi rizikový a je determinován tzv. probabilistickými geny. Termín idiopatický je synonymem pro geneticky způsobený.

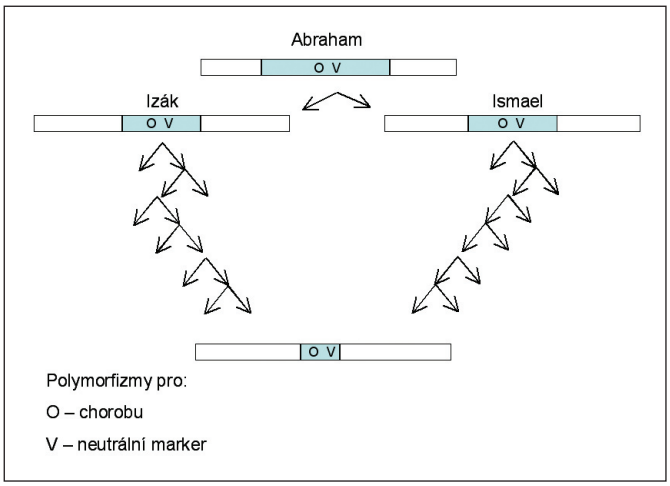
Joe Buxbaum se věnoval genetice autizmu a poukázal na syndrom delece na chromozomu 22q13 a duplikace na chromozomu 22q11. Pacienti se od kontrol liší mj. ve variaci počtu kopií (copy number variation – CNV).

Nicholas J. Brandon probíral roli genu DISC1 u schizofrenie. DISC1 se podílí na riziku schizofrenie a dalších psychotických onemocnění. Je exprimován v hipokampu, a to jak v pyramidových buňkách, tak v glii. Intracelulárně byl identifikován v centrozomu, mitochondri, jádře a dalších strukturách. DISC1 má různé izoformy, které jsou různě exprimovány. Jedná se o vícedoménový protein, je součástí velkého proteinováho komplexu a koreluje s proteiny synaptického fungování. DISC1 a BDNF sdílejí stejné interakce a interagují s řadou dalších proteinů (např. PDE4B).

Amanda J. Law pokračovala sdělením na téma intracelulární signalizace mediované geny pro neuregulin1 (NRG1)/ ErbB4. Expresi ErbB4 pak hodnotila především v periferních B lymfoblastech. ErbB4 je v lymfoblastech zvýšeně exprimován, stejně jako je tomu v mozku.

Wade Berrettini přiblížil pokroky ve scanování celého genomu a také vysvětlil, jak velikost bloků, ve kterých se hledá gen pro určitou nemoc, se s postupujícími generacemi mění tak, jak podléhá crossing-overu (obrázek 3).

Michael Owen opět zdůraznil důvody pro nutnost dekonstrukce Kraepelinovského pojetí schizofrenie. Důvody jsou:



Obrázek 3: ***Blok, ve kterém se hledá gen pro určitou chorobu, se s postupujícími generacemi vinou crossing-overu zmenšuje.***

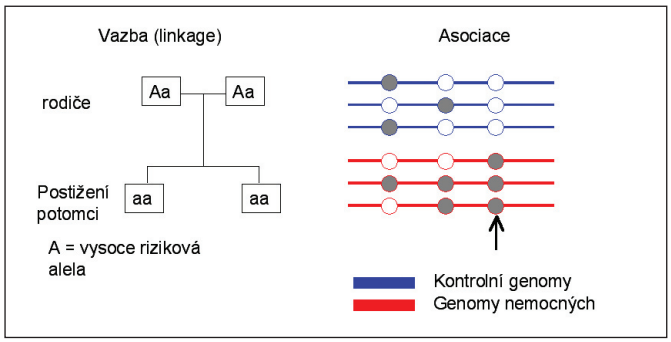
- schizofrenie vykazuje genetický přesah k bipolární poruše a schizoafektivní poruše,
- přesah je ve vazebných regionech,
- například: gen DISC1 gen přesahuje SCH a BIP,
- disbindin je kandidátní gen pro schizofrenii i bipolární poruchu s psychotickými symptomy,
- neuregulin je kandidátní gen pro schizofrenii i bipolární poruchu s inkongruentními psychotickými symptomy,
- G72 jen kandidátní gen schizofrenie i bipolární poruchy a mohl by přesahovat a spojovat. V mnohatisícových souborech je G72 spíše genem pro poruchu nálady nežli pro schizofrenní příznaky.

Navrhl schéma pro neo-kraepelinovskou kategorizaci:

Schizofrenie → bipolární porucha
DTNBP-NRG a DISC-G72-BDNF

Bai Lu se věnoval novým poznatkům o růstovém faktoru BDNF. BDNF reprezentuje klíčový faktor molekulárních cest spojených se schizofrenií, především pak geny DTNBP a DISC1. BDNF je komplexní struktura, neuronální aktivita reguluje expresi RNA, transport, sekreci i odstranění ze štěrbiny. Častý je polymorfizmus Val/Met, který ovlivňuje sekreci BDNF. Tento polymorfizmus je dostatečný pro změnu pozdní LTP (dlouhodobé potenciace) nikoliv časné LTP. Komplex plazminogen-plazmin pak mění proBNF na mBDNF. Oba proteiny pak mají kupodivu protichůdnou funkci. ProBDNF interaguje s odlišnými receptory, které jsou součástí cesty apoptózy, mBDNF iteraguje s geny pro synaptickou potenciaci. ProBDNF je spojen s LTD (dlouhodbou depresí) a mBDF s LTP.

Jonathan Pritchard z oddělení lidské genetiky na Univerzitě v Chicagu ve své plenární přednášce upozornil na rozdíl mezi tzv. mendelovskými nemocemi a komplexními vlohami. Komplexní onemocnění jsou podmíněna sestavou více genových změn, z nichž každá přispívá k celkové změně pouze malým procentem. Spolupůsobí zde environmentální faktory a problémem je také to, že na pozadí jedné fenotypové poruchy mohou být různé molekulární mechanizmy. Pritchard také vysvětlil rozdíl mezi linkage (= vazba, obr. 4a) a asociací (obr. 4b). Linkage znamená nerovnoměrný přenos



Obrázek 4: ***a) vazba (linkage); b) asociace***

Copy number variation (CNV) – příklady		
Kontrola		a b c d e f g h
CNV	Delece	a b c d e g h
	Duplikace	a b c d e f d e f g h
	Inverze	a b c f e d g h

Schéma 2: ***Copy number variation (CNV) – příklady.***

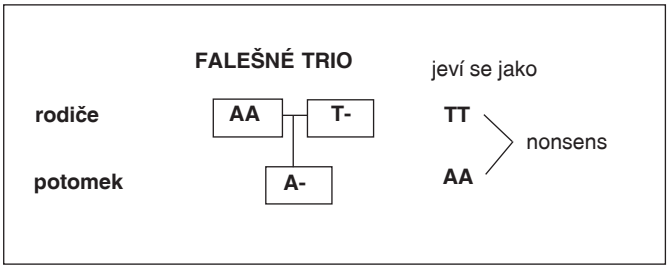


Schéma 3: ***Nesprávné určení delece jakožto homozygocie.***

v rodinách, zatímco asociace znamená rozdíly ve frekvenci výskytu nějakého znaku u případů a kontrol. CNV (copy number variation) zahrnuje jednak delece a jednak duplikace a inverze (příklad viz schéma 2).

Příkladem delece je DiGeorge/VCFS (velokardiofaciální syndrom) – delece na chromozomu 22q11. Delece a duplikace mění expresi genu, zatímco inverze většinou mění kontext. Je-li určitá alela knock-outovaná, nemusí se to v analýze rozpoznat a příslušný nositel je identifikován jako homozygot pro zbývající alelu (viz schéma 3). To může vést k chybám ve výpočtu, protože takto identifikovaná tria (rodiče + potomek) jsou nesmyslná. Teprve tato nesmyslnost upozorní na to, že může jít o knock-out resp. deleci.

Několik sympozií bylo věnováno **vývoji nových léků**. Na tuto část programu ACNP sezve představitele nejenom akademické obce, ale také FDA (Food and Drug Administration), farmaceutického průmyslu apod. Dennis Charney upozornil na to, že deprese není konceptuálně jednou poruchou, ale že se vyskytuje v průběhu celého života a má jiné rysy a možná i jiný podklad v dětství, v dospívání, při menarché, v těhotenství, v menopauze a ve vyšším věku. Navíc se může také lišit podle vazby na jiná onemocnění (HIV/AIDS) a může být součástí komorbidity s tělesnými poruchami (kardiovaskulárními, s diabetes mellitus II. typu). Ve své přednášce nastínil současné farmakoterapeutické přístupy k depresi a jejich mechanizmy (tab.1).

Tabulka 1: ***Mechanizmy antidepresivního (popř. anxiolytického) působení.***

Mechanizmus účinku (receptor)	Poznámka
NAT	N-acetyl transportér; jeho inhibice je základním mechanizmem účinku tricyklických antidepresiv (TCA), kterým zvyšují nabídku noradrenalinu na synaptické štěrbině
5HTTR	Serotoninový transportér; jeho inhibice je základním mechanizmem účinku SSRI (a částečně i TCA), kterým zvyšují nabídku serotoninu na synaptické štěrbině
5HT1A	Antidepresivně působí agonisté nebo antagonisté (?); podávání přímých agonistů se neosvědčilo; řada studií poukazuje na defektní přenos cestou 5HT1A u deprese; antagonisté by mohli vést k up-regulation
5HT1B	nedostatek klinických údajů
5HT2C	antagonizmus vykazuje antidepresivní účinky, sekundárně mj. zvýšením dopaminu v prefrontální kůře
5HT3	antagonizmus snižuje vedlejší a nežádoucí účinky některých antidepresiv
α2	antagonizmus zvyšuje nabídku noradrenalinu na štěrbině, zároveň působí na serotonergní systém; mechanizmus účinku mirtazapinu.
CRH1	antagonizace např. MTIP – morfolino-thiazolyl-imidazo-pyridazin
NMDA	jednorázové podání antagonisty ketaminu vykázalo mohutné antidepresivní účinky u rezistentní deprese
ampakiny	ampalex – AMPA receptorový potenciátor (nikoli agonista); působením ve frontální kůře zlepšuje kognitivní funkce
Glu	glutamátergní antagonista (Riluzol) ↓ PKC ↑ AMPA, působí antidepresivně; x mGlu3 má rovněž antidepresivní účinky (LY341495)
PDE4	inhibice potenciálně antidepresivní, ale působí nauseu
MAP	inhibitory kinázy – fosfatázy ↑ BDNF
Bcl2	bcl +/- jedinci nereagují na citalopram
PKC	inhibitory potenciálně antidepresivní?
GSK-3	stabilizátory nálady (lithium) inhibují GSK-3
D3	pramipexol agonizuje
NK1	antagonisté (MK801) působí antidepresivně, avšak dosavadní zkoušky zklamaly
tianeptin	osvědčené antidepresivum s netradičním mechanizmem účinku; brání apoptóze v některých hipokampálních polích a v temporální kůře
GR	antagonizmus glukokortikoidních receptorů působí proti depresogennímu účinku stresu?
VP	antagonizmus vasopresinu antidepresivní?
MT	agonisté působí antidepresivně (agomelatin)
β2	agonizmus antidepresivní?
CB1	antagonizmus kannabioidních receptorů antidepresivní?
trojnásobný uptake	Trojnásobná blokáda transportérů (NAT, 5HTT, DAT) zvyšuje nabídku dopaminu, noradrenalinu a serotoninu

Darryle Schoepp ukázal ve své přednášce věnované molekulárním cílům antidepresivní a anxiolytické léčby na to, že vývoj nových léků sleduje nejen zvýšení účinnosti, ale také zrychlení nástupu účinku, omezení impulzivity (clozapin působí antisuicidálně), léčbu časté komorbidity (úzkosti, psychóz, bolesti, abúzu, tělesných onemocnění).

Yu Tian Wang ukázal, jak inzulin v mozku cestou AMPA receptorů souvisí s pamětí.

C. Anthony Altar poukázal na to, že u schizofrenie je funkční deficit v prefrontální kůře a hipokampu, a to jsou oblasti, kde stojí za to sledovat (s využitím microarraye) genovou expresi. U schizofrenie se v porovnání s kontrolními osobami nachází jak zvýšená, tak snížená exprese desítek až

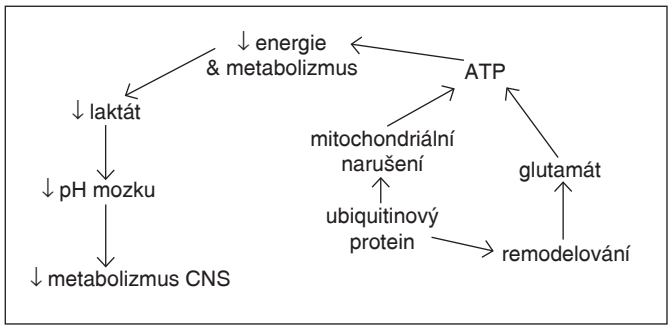


Schéma 4: ***Inzulin a neurotropní mechanizmy.***

stovek genů (zhruba 330 stejných změn se našlo ve dvou na sobě nezávislých studiích). Týkají se proteazomu, ubiqitinu, ubiqinonu, ATP syntázy, energetických metabolických cest, mitochondriálních cest apod. Přitom je pozoruhodné překrývání mezi změnami v mozku schizofrenních pacientů a ve svalech diabetické myši. 62 genů jsou závislé nebo nějak souvisejí s inzulinem (viz též Höschl C.: To nejlepší z psychofarmakologie, Psychiatrie 10, 2006, 1:42-48). Souvislost mezi působením inzulinu a neurotropními mechanizmy viz schéma 4. Jak inzulin, tak IGF1 (inzulin – like growth factor) zvyšují expresi genů aktivních v metabolizmu, které jsou u schizofrenie downregulovány. Inzulinový B receptor (IRb) je downregulován v prefrontální kůře u schizofrenních nemocných. Schizofrenie je zřejmě spojená s defektní mozkovou signalizací cestou INS/IGF1. Z centrálně působících látek pouze muskarinoví agonisté působí podobně jako INS/IGF1. Zdá se, že v tomto působení je důležitý receptor M1 a jeho specifičtí agonisté jsou nadějnou skupinou ve vývoji nových psychofarmak. Pro tuto hypotézu svědčí také skutečnost, že muskarinoví antagonisté zvyšují riziko diabetu.

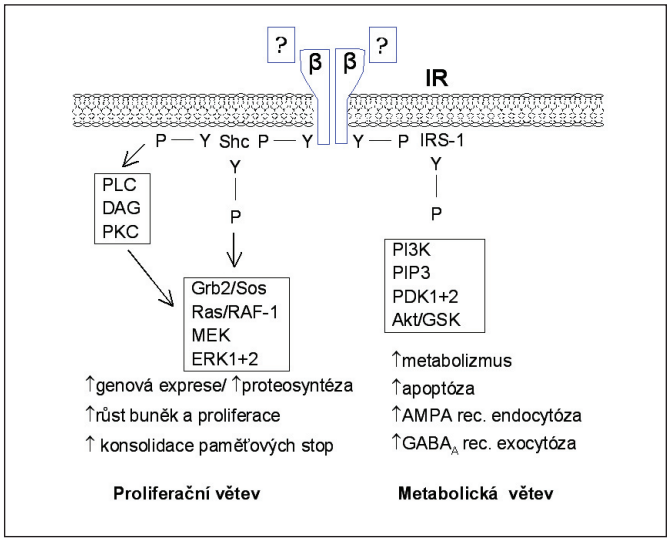
Vahram Haroutunian citoval článek Taniguchi et al., Nature Rev. 2006, a opět upozornil na to, že IRβ je méně exprimován u schizofrenních nemocných, což vede ke snížené aktivitě proteinkinázy B (= AKT), což má za následek nižší pH, a to vede ke zvýšené aktivitě GSK3. Na snížené AKT se také podílí snížená aktivita rictoru. Chronické podávání klozapinu vede k necitlivosti inzulinových receptorů u myši, a to ke zhoršení glukózové tolerance. Klozapin snižuje amplitudu startle raction, ale nemění PPI (prepulzní inhibici). Je prokázáno, a to je zajímavé, že klozapin zvyšuje expresi IRb, snižuje expresi GSK-3 a snižuje expresi AKT. Působí tedy ve dvou směrech protichůdně a v jednom směru stejně jako změny pozorované u schizofrenie.

Inzulinové receptory (IR) se vyskytují převážně v prefrontální kůře, v hipokampu a v dalších částech mozku. U schizofrenie jsou tyto IR downregulované. S nimi spřažené signální dráhy v mozku jsou zhruba dvojího typu: proliferativní a metabolické (obr. 5). Množství fosforylovaného IR koreluje s kognitivním stavem u demence Alzheimerova typu.

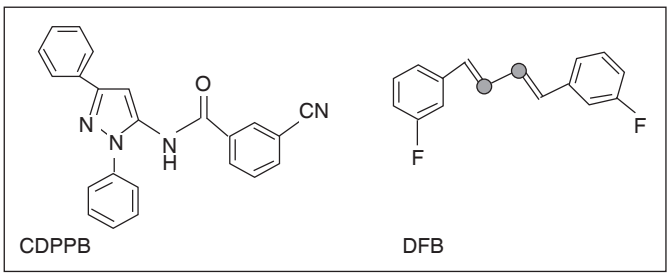
Ronald Duman ukázal, že chronický stres snižuje proliferaci glie v prefrontální kůře. Notabene glie, která sestává z astrocytů, oligodendrocytů a mikroglie, tvoří 50 % váhy mozku! Úbytek glie je pozorován u velké depresivní poruchy. Není definitivně rozhodnuto, do jaké míry se na tomto úbytku podílí úbytek buněk anebo ztráta její proliferace. Každopádně podávání antidepresiv zvyšuje proliferaci v prefrontální kůře, avšak nikoliv např. v motorické kůře nebo ve striatu. Chronický stres vede k omezení příjmu sacharózy u pokusných zvířat, což je jeden z animálních modelů deprese. Je spojen s úbytkem buněčné proliferace jak v prefrontální kůře, tak v nucleus accumbens a v motorické kůře. Podobný účinek má chronické podávání kortikosteronu. Toto působení lze zvrátit dlouhodobým podáváním fluoxetinu. Je otázkou, zda úbytek glie je důsledkem depresivní poruchy (coby stresoru) anebo naopak, zda depresivní porucha je důsledkem primárního úbytku glie. Každopádně gliální toxin působí omezení příjmu sacharózy podobně jako chronický stres a působí tedy depresogenně. Buňky, které v mozku vznikají de novo, jsou ze 40 % oligodendrocyty, ze 30 % endoteliální buňky a ze 30 % neznámé.

V sympoziu „Nové experimentální přístupy k léčbě schizofrenie" připomněl P. Jeffrey Conn známé pravdy o antagonizmu NMDA receptoru a rozvoji psychotických příznaků. Ketamin a PCP vede k exacerbaci schizofrenních příznaků. Glycin, D-serin a D-cykloserin zlepšují pozitivní příznaky u schizofrenie. Jedním z klíčových míst tohoto působení je glutamátergní receptor mGluR5, který podobně jako glycinové místo a muscarinový M1 receptor ovlivňuje NMDA receptor. Myši knock-outované pro mGluR5 vykazují narušení prepulzní inhibice. Agonista mGluR5 (CHPG) upravuje narušenou prepulzní inhibici po amfetaminu. Není bez zajímavosti, že nekompetitivní antagonisté mGluR5 (SIB-1757, MTEP) vykazují anxiolytické účinky u nemocných. Naproti tomu alosteričtí agonisté či alosterické potenciátory mGluR5 jako jsou látky DFB a CDPPB (obr. 6) blokují amfetaminem vyvolanou hyperlokomoci a upravují narušenou prepulzní inhibici.

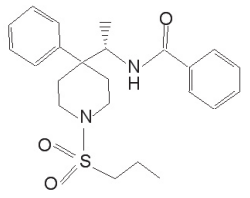
Craig W. Lindsley předvedl vývoj nových látek založených na principu inhibice glycinového transportéru (GlyT1). Jeden



Obrázek 5. Inzulinové signální dráhy v mozku. PLC= fosfolipáza C; DAG = diacylglycerol; PKC= proteinkináza C; IRS = „insulin receptor subunit"; Shc = protein fosforylovaný po aktivaci IR; IR = inzulinový receptor (s podjednotkami α a β). Ostatní jsou enzymy a proteiny aktivní v přenosu signálu z IR k výkonným buněčným strukturám.

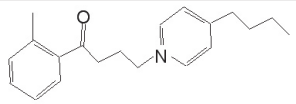


Obrázek 6: ***Alosterické potenciátory mGluR5.***



POCA

Obrázek 7: ***Inhibitor GlyT1 - POCA.***



AC42

Obrázek 8: ***Alosterický aktivátor M1 receptoru.***

z nich, NFPS, je derivátem fluoxetinu, jiný je připravován firmou Sanofi pod zkratkou SSR504734 a ještě další firmou Merck pod zkratkou POCA (obr. 7).

Darrylle D. Schoepp přiblížil dílnu firmy Lilly, která připravuje specifické agonisty receptoru Glu2 a 3. Tito agonisté (např. LY404039 a LY354740) brání efektu PCP a jejich mechanizmus účinku je potvrzen tím, že nefungují u myší knock-outovaných pro GluR2/3. Tyto látky navíc antagonizují excitaci vyvolanou v prefrontální kůře po podání agonistů 5HT2A. Látka LY140023 je v prvních klinických pokusech úspěšná k potlačení pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. S uvedenými studiemi se lze seznámit na webové stránkce www.lillytrials.com („trial“ č. 9777).

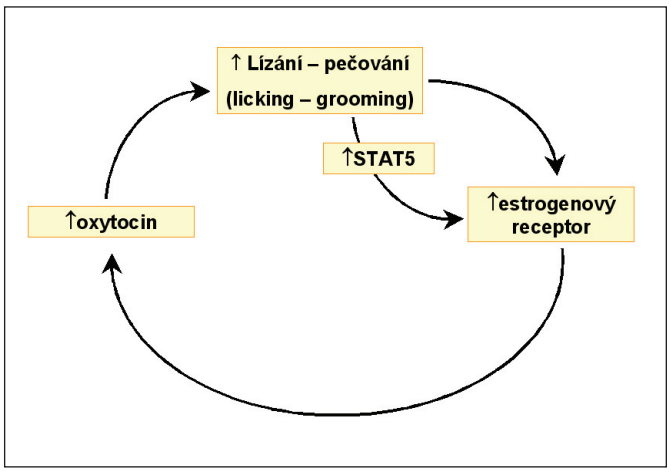
Per Svenningsson hovořil o interakci 5-HT1B s proteinem p11 (annexin II, calpacin I light chain, S100a10). Myši, které vykazují bezmoc chování, mají snížený p11, naopak imipramin, ECT zvyšují p11. Na druhé straně p11 knock-out u myší vede k redukci 5HT1B receptoru, dále je detekován zvýšený obrat serotoninu, snížená fosforylace synapsinu a nižší reaktivita na imipramin.

Gene Kinney z firmy Merck zase prosazoval vývoj agonistů muskarinových M1 receptorů, respektive jejich allosterických aktivátorů. Vychází z toho, že myši knock-outované pro M1 receptor jsou hyperaktivní a vykazují hyperdopaminergní stav v mezolimbických strukturách. Alosteričtí agonisté jako např. látka AC42 (obr. 8) upravují prepulzní inhibici, lokomoci a prostorové učení a jsou, podobně jako alosterické potenciátory (Brucin), nadějnými kandidáty na antipsychotické modality. Dalším novým mocným alosterickým M1 modulátorem je látka TBPB.

Jedno celé sympozium bylo věnováno studii STAR*D (Sequence Treatment Alternatives to Relieve Depression Trial). Studie zahrnovala více než 4000 ambulantních pacientů s nepsychotickou velkou depresivní poruchou v 18 centrech s primární a 23 centrech specializované péče jak ve veřejném, tak v soukromém sektoru. Na první úrovni byl podáván citalopram do 60 mg denně všem osobám v trvání 14 dnů. Na druhé úrovni byli pacienti převedeni do 7 režimů, které zahrnovaly bupropion SR, sertralin, venlafaxin nebo kognitivní léčbu. Navíc byla možnost zařadit tři různé augmentace k citalopramu (citalopram + buspiron, citalopram + kognitivní terapie a citalopram + venlafaxin XL). Třetí hladina zahrnovala mirtazapin nebo nortriptylin, popř. augmentaci lithiem, IMAO nebo trijodtyroninem. Čtvrtá hladina obsahovala větve tranylcypromin vs. venlafaxin + mirtazapin. Hodnoceným kritériem bylo dosažení plné remise. Prvním výsledkem studie bylo, že jednotlivé antidepresivní modality se ve své účinnosti vzájemně statisticky významně neliší. Našly se však významné **prediktory terapeutické účinnosti antidepresiv**, a to zejména tíže onemocnění (čím těžší, tím menší účinnost), ekonomický status, vzdělání (čím nižší, tím horší účinnost), rasa (méně účinné u černé rasy) a také prediktory genetické (alela 5HT2A receptoru GG se vyskytovala méně často u černé rasy a byla spojena s lepší terapeutickou účinností). **Francis McMahon** přiblížil zpracování genetických dat, které se zaměřilo na výběr 68 kandidátních genů, které byly genotypizovány pro 768 jednotlivých nukleotidových polymorfizmů. Kromě 5HT2A receptoru byl s účinností citalopramu asociován také gen GRIK4, který kóduje kainátový typ glutamátového receptoru. Významným moderátorem účinnosti antidepresiv bylo pohlaví, kdy ženské pohlaví predikovalo lepší účinnost pro sertralin v porovnání s ostatními, zatímco mužské pohlaví pro buspiron v porovnání s ostatními. Výsledky studie STAR*D je možno sledovat na webové stránce www.star-d.org (viz též str..... v tomto čísle).

Celý panel byl také věnován **5HT2A receptoru**, jakožto potenciálnímu terapeutickému cíli pro léčbu deprese a sebevražednosti. **Jay Gingrich** ukázal, že narušení signální cesty via 5HT2A receptor u myší omezuje inhibici v paradigmatu úzkosti vyvolané konfliktem, přičemž pomocí genetické manipulace autoři vyloučili, že by tento účinek byl zprostředkován na úrovni amygdaly, hipokampu, bed nucleus striae terminalis nebo stresové osy. Myši knock-outované pro 5HT2A receptor tráví oproti kontrolám více času v otevřených ramenech zvýšeného bludiště (obr. 12). Selektivní úprava signalizace cestou 5HT2 receptoru v kůře normalizovala konfliktní úzkostné chování. **Ghanshyam Pandey** ukázal, že u mladistvých, kteří skonali dokonanou sebevraždou, je post mortem zvýšená vazba 125I LSD v prefrontálním kortexu, což svědčí pro up-regulation 5HT2A receptoru. **Jeffrey Meyer** ukázal, že u osob s velkou depresivní poruchou je zvýšená denzita 5HT2 receptorů spojená zároveň s nižším serotoninovým tonusem. Jeffrey Meyer vyslovil novou monoaminovou hypotézu, která dává do souvislosti vyšší denzitu 5HT2A receptoru, nižší koncentraci serotoninu, nižší výdej dopaminu a noradrenalinu a s tím spojené receptorové změny i v ostatních monoaminergních systémech. Důležitou roli přitom hraje vysoká aktivita monoaminooxidázy A.

Fascinující přednášku měla **Frances Champagne**, která spolupracuje s Michaelem Meanym, je z Columbia University v New Yorku a předvedla epigenetické mechanizmy transgeneračního přenosu chování. Lízací a pečovací chování (licking – grooming, LG) vede k expresi genu pro estrogenový receptor v mediální preoptické oblasti hypothalamu, což je spojeno s vyšší aktivitou oxytocinu u potomků, a ta následně vede k vyššímu LG chování těchto potomků v dospělosti. Na pozadí tohoto vlivu je vliv na metylaci, která je epigenetickým mechanizmem umlčujícím geny tím, že brání vazbě transkripčních faktorů na „response“ elementy. Analýza promotorové oblasti estrogenového receptoru u samic ukazuje, že potomci vysoce pečujících matek mají sníženou cytosinovou metylaci v mediální preoptické oblasti v porovnání s potomky málo pečujících matek. Tento rozdíl v metylaci se objevuje v několika oblastech promotoru včetně STAT5 response elementu. Chromatinová imunoprecipitace skutečně prokazuje omezenou vazbu STAT5 k α

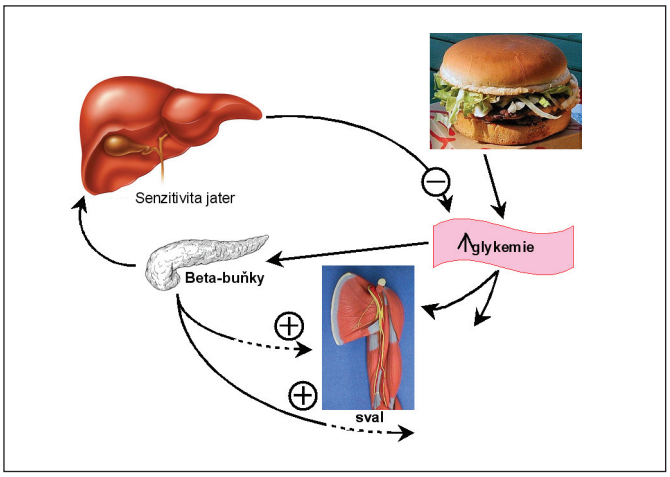


Obrázek 9: ***Mateřské chování programuje genovou expresi v dětství i v dospělosti.***

promotoru estrogenového receptoru u samičích potomků nízce pečujících matek v porovnání s potomky matek vysoko pečujících. Tyto výsledky ukazují, že přenos maternálního pečujícího chování na potomky je zprostředkován epigenetickými změnami, které mění genovou expresi v dětství a udržují se až do dospělosti (obr. 9).

Další sympozium bylo věnováno metabolickým změnám při antipsychotické léčbě. **Marilyn Aderová** (Los Angeles) řešila otázku, zda metabolické změny pozorované u psychotických pacientů jsou skutečně důsledkem působení antipsychotik a zda jsou dány pouze váhovým přírůstkem, který je jejich vedlejším účinkem, nebo ještě něčím jiným. Je nepochybné, že obezita vede k inzulinové rezistenci, a ta je základem diabetes mellitus II. typu (obr. 10). V pokusech na psech Aderová zjistila, že antipsychotika vedou k váhovému přírůstku podobnému jako placebo, ale jinak strukturovanému. V případě antipsychotik je přírůstek dán především nárůstem tukové tkáně, a to je oproti jiným typům obezity rozdíl. V porovnání s kontrolními přírůstky je po antipsychotikách adipozita dvojnásobná (tab. 2)

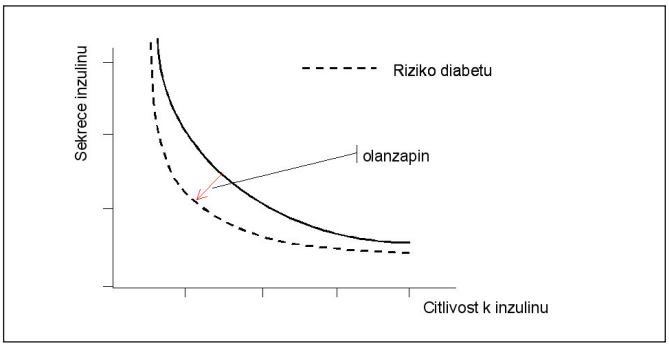
Jak po olanzapinu, tak po risperidonu u psů nedošlo ke zvýšení glykemie, avšak stoupl výdej inzulinu. Triglyceridy vykazovaly kolísavé hodnoty. Klesající inzulinová citlivost



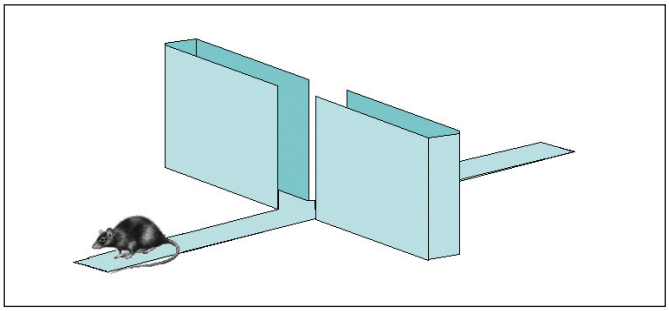
Obrázek 10: ***Mechanizmus glykoregulace.***

Tabulka 2

proměnná	olanzapin	placebo	risperidon
hmotnost	↑		↑↓
kalorický příjem			↓
tuk	↑		



Obrázek 11: ***Schematický vztah citlivosti k inzulinu a jeho výdeje.***



Obrázek 12: ***Zvýšené bludiště s otevřenými rameny.***

vede ke zvýšenému výdeji inzulinu, který v určité fázi vývoje poruchy už nestačí nižší citlivost kompenzovat a dochází k rozvoji diabetu. Tento stav je v grafu (obr. 11) vyjádřen tečkovanou křivkou. Posun od křivky plné (kompenzace) směrem k tečkované (dekompenzace) je mj. zapříčiněn právě podáváním některých antipsychotik (např. olanzapinu). Aderová zjistila, že k snížení inzulinové citlivosti dojde už 40 minut po injekci olanzapinu, tj. v době, kdy ještě nestačí dojít k nárůstu hmotnosti ani adipozity. Olanzapin, zdá se, snižuje inzulinovou kompenzaci prostřednictvím blokády signálu z mozku a periferie. Na rozvoji metabolického syndromu po antipsychotikách se tedy z krátkodobého i dlouhodobého hlediska podílí několik faktorů, mezi které patří nárůst adipozity, nárůst hepatické rezistence a pokles pankreatické kompenzace. Orální glukózový toleranční test přitom může dlouho zůstat normální! To všechno je důvodem pro to, že se někdy metabolické změny pozorují i u pacientů, kteří nepřibrali na váze, a dokonce i u takových, kteří vykazují normální glukózový toleranční test.

Dan W. Haupt upozornil na to, že citlivost k inzulinu měřená pomocí hyperglykemického klempu je nepřímo úměrná zásobám tuku v organizmu. Nathaniel Clark upozornil na prudký nárůst prevalence diabetes mellitus ve Spojených státech. Zatímco ještě počátkem 90. let to byla 4 %, nyní už je

to 7 % populace! John W. Newcomer (Washington) referoval o pracovní skupině Americké psychiatrické asociace, která se věnuje otázkám antipsychotické léčby a metabolického rizika. Upozornil na to, že duševně nemocní jsou ohroženou populační skupinou právě proto, že jsou méně pečlivě monitorováni a není jim v rámci zdravotního systému věnovaná dostatečné péče v oblasti somatického zdraví.

Skvělé bylo také jedno ze závěrečných sympozií věnované roli insuly v regulaci emocí, zejména úzkosti. **Arthur Craig** (Arizona) upozornil na zásadní význam tělesných pocitů pro tvorbu emocí a právě insula představuje limbickou senzorickou kůru. Aktivace insuly koreluje s nepříjemnými pocity spojenými s bolestí. Bolest prochází thalamem do insuly, která řídí tzv. homeostatickou emoci (permanentní pocity „na pozadí"). Pravá přední insula (rAI) je aktivovaná subjektivními pocity od zhnusení, přes štěstí až po mateřskou či romantickou lásku. **Hugo Critschley** zdůraznil význam interocepce pro emoční reprezentaci. Důkazem pro důležitost interocepce jsou pokusy se zpětným maskováním, kdy nepříjemné pocity vyvolají averzivní podněty exponované pouze 30 milisekund, jejichž projekce v kůře je důsledkem interoreceptivních signálů. Interoreceptivní citlivost koreluje s úzkostí, a ta koreluje s aktivací pravé insuly, a ta koreluje s objemem její šedé hmoty. rAI je také aktivní při imitaci emocí. Insula podporuje reprezentaci interceptivních vztahů, které jsou základem subjektivních úzkostných příznaků. Insula zprostředkovává vědomé pocitové stavy. Empatie a emoční kontrola rovněž spouští insulární systém. **Martin Paulus** se San Diega ukázal, že přední insula je také nezbytná pro predikci averzivních stavů. Své hypotézy dokazoval v různých rafinovaných testech a modelech, mj. v tzv. „Risky gain model", ve kterém „hráč" musí zmáčknout tlačítko, když vidí hodnotu 20-40-80, přičemž zmačkne-li při hodnotě 20, získá 20 bodů, zatímco počká-li na 40 nebo 80, může 40 či 80 získat, ale také ztratit. Jakmile ztratí, začne se chovat zdrženlivěji a mačká pouze 20. Jinými slovy trest omezuje rizikové chování. Tento rozhodovací proces zatěžuje přední insulu, která je, vyjádřeno zobrazovacími metodami, hyperaktivní. Navíc se ukazuje, že citlivost insuly na tresty v takto uspořádaných experimentech predikuje míru neuroticizmu a vyhýbání se nepříjemnosti (harm avoidance) v Cloningerově pojetí. Insula tedy navíc kromě subjektivních emočních pocitů zodpovídá také za odhodlání k riziku, za rozhodovací procesy a anticipaci nepříjemností. Nabízí se tedy myšlenka, zda by v budoucnu nebylo možné těchto poznatků využít terapeuticky, např. s použitím hluboké mozkové stimulace (DBS).

prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
Praha 8 - Bohnice
hoschl@pcp.lf3.cuni.cz

Ohlédnutí za 49. česko-slovenskou psychofarmakologickou konferencí v Lázních Jeseník

JIŘÍ HORÁČEK

49. česko-slovenská psychofarmakologická konference v Lázních Jeseník se letos konala 10. až 14. 1. 2007, tedy o týden později než obvykle. Byla již tradičně spojena s kvalitním odborným programem, který byl mile obohacen. Na zahájení proslovil profesor Sidney Kennedy (Kanada) mimořádně zajímavou plenární přednášku o nových možnostech terapie rezistentní deprese. Přednáška zaujala natolik, že po ní následovala bohatá diskuse přesahující v případě zahraničních přednášejících jesenickou normu. Druhá plenární přednáška Marca DeHerta (Belgie) mapovala velmi aktuální téma diabetických komplikací asociovaných s antipsychotiky druhé generace. Odborný program se dále skládal ze 13 sympozií, 1 panelu volných sdělení a 3 workshopů. Vystaveno bylo takřka 60 posterů. Na konferenci se přihlásilo 706 účastníků a prvním překvapivým zajištěním byla poměrně vysoká návratnost evaluačních dotazníků (419, tj. 59 %). Mezi dotázanými bylo 59 % žen a 36 % mužů; 5 % dotázaných pohlaví neuvedlo či zatajilo. Konference se hojně zúčastnili mladí kolegové do 35 let, kteří tvořili takřka celou třetinu (graf 1).

V celkovém hodnocení byla konference označena v 57 % za „převážně dobrou" (graf 2). Při srovnání s grafy 3 a 4, které zvlášť uvádějí hodnocení odborného a společenského programu, je patrné, že celkové hodnocení konference je více závislé na tom, jak účastníci vidí odborný program nežli program společenský. Došlo tedy k potvrzení radostné skutečnosti, že účastníci jezdí do Jeseníku spíše za poznáním nežli za zábavou. V případě hodnocení společenského programu pak vidíme jednoznačný posun k negativnímu hodnocení; takřka čtvrtina dotázaných vnímala společenský program jako podprůměrný nebo slabý. V tomto bodě by možná bylo vhodné se zamyslet nad tím, co je považováno za „průměr", ke kterému účastníci své hodnocení vztahovali. Hodnocení pravděpodobně odráží obecný trend na lékařských odborných konferencích, který je charakterizován posunem směrem ke skromnějším formám zábavy.

Dotázanými účastníky byla hodnocena nejlepší sympozia, nejlepší přednášky a nejlepší postery (tabulky 1, 2 a 3). **Nejlepší sympozium** bylo na téma *Antidepresivní léčba a dopamin* (gestor prof. E. Češková). V hodnocení pak bylo těsně následováno mezioborovým *Fenoménem katatonie v psychiatrii a neurologii* (gestor: M. Maršálek) a *Dlouhodobou léčbou schizofrenie – klinické studie a klinická* praxe (gestor: C. Höschl).

Za **nejlepší přednášku** bylo vyhodnoceno sdělení prof. C. Höschla na téma *Navozené zoufalství a neurobiologie deprese*, následované přednáškou prim. M. Maršálka: *Katatonie v psychiatrii*. Mezi 10 nejlepších přednášek se pak propracoval také workshop doc. Praška o sebepoškozování. Jako workshop sice mezi přednášky formálně nepatří, ale byl respondenty mezi přednáškami uváděn a jeho umístění svědčí o nesporných kvalitách. Proto je do tabulky 2 také zařazen.

V případě **vývěskových sdělení** se na první tři místa dostaly vysloveně klinicky zaměřené postery: *Psychiatrická konzilia v interní*