



prof. RNDr. **Zdeněk Fišar**, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK a
VFN



ZÁKLADY BIOLOGICKÉ PSYCHIATRIE

Biologická psychiatrie

- **Biologická (molekulární) psychiatrie** se zabývá duševními poruchami a poruchami chování z hlediska přírodovědeckého, tzn. hledá, zkoumá a vysvětluje jejich příčiny, důsledky a možnosti léčby na základě pozorování změn fyzikálních a chemických procesů v organismech.
- Výchozí předpoklad:

Vývoj duševních poruch a jejich symptomů je spojen s narušením přenosu nervových signálů v mozku, a to především na úrovni přenosu v chemických synapsích. Na molekulární úrovni je narušen přenos a zpracování informací zprostředkované neurotransmitery a jejich receptory a transportéry a nitrobuněčnými cestami souvisejícími s aktivací receptorů pro neurotransmitery a růstové faktory.



Biologická psychiatrie: webové stránky

Odkaz na prezentace:

Psychiatrická klinika – Výuka – Výukové materiály –
Psychiatrie: pro 5. ročník

- <http://psychiatrie.lf1.cuni.cz/vyukove-materialy>

Přímý odkaz (včetně modelových testů):

- <https://psychiatrie.lf1.cuni.cz/file/6241/00-psychiatrie5-obsah.pdf>

Další materiály na výukovém portálu 1. LF UK:

- <http://connect.lf1.cuni.cz> (sekce 1. lékařská fakulta-Psychiatrická klinika-Psychiatrie5)
- <http://portal.lf1.cuni.cz/>

Přístupy biologické psychiatrie ke studiu duševních poruch

NEUROBIOLOGICKÉ

neurozobrazování	strukturální a funkční změny v mozku
genetika	náchylnost k duševní poruše
stres	zvýšená citlivost po opakování určitých událostí
chronobiologie	desynchronizace biologických rytmtů

NEUROCHEMICKÉ

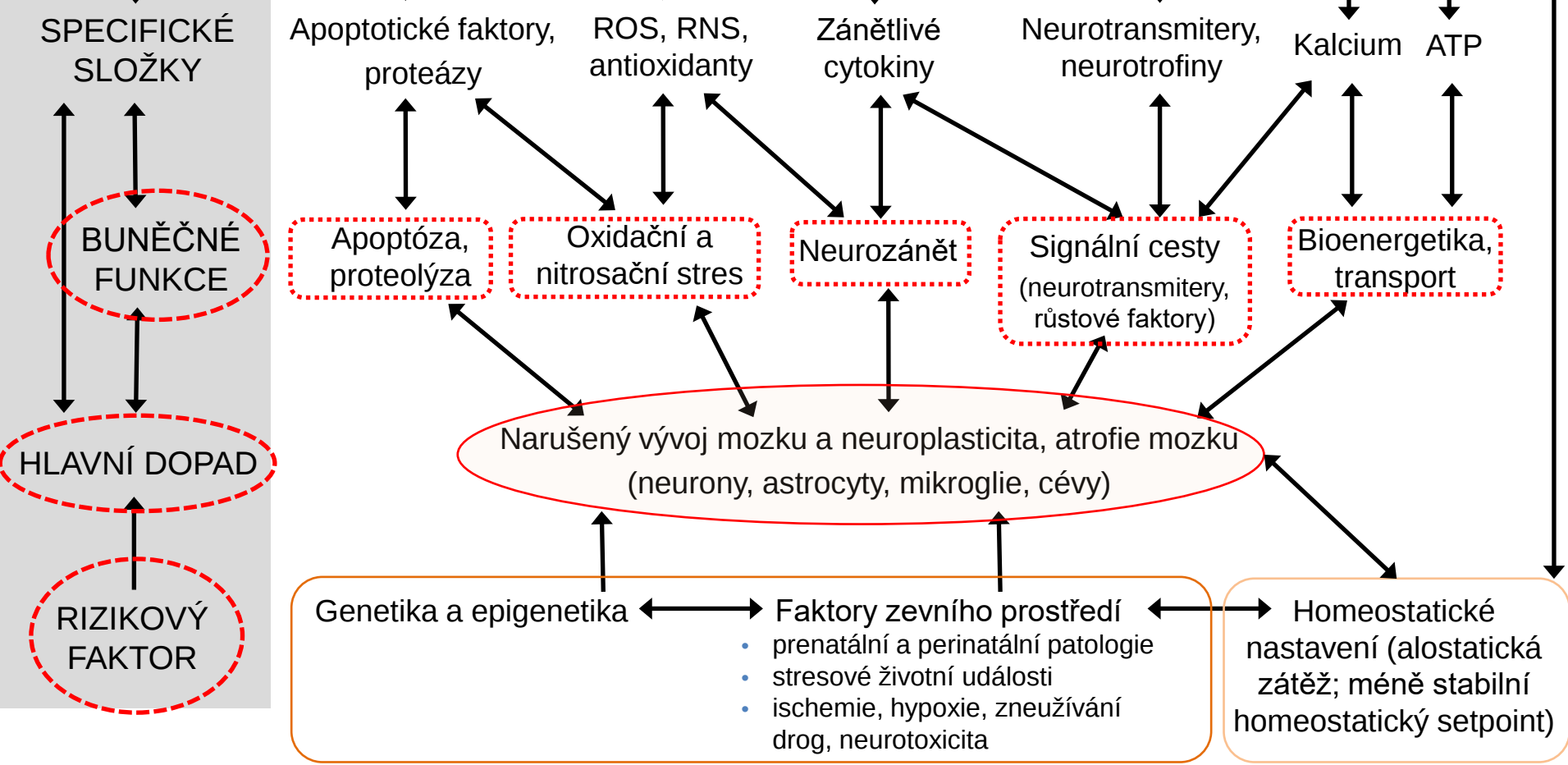
neurotransmitery	dostupnost, syntéza, metabolismus
receptory, přenašeče	hustota, afinita, senzibilita
postreceptorové (nitrobuněčné) procesy – signální cesty	G proteiny, systémy druhých poslů, fosforylace a defosforylace, genová exprese

IMUNONEUROENDOKRINNÍ

osa HPA	zvýšená aktivita
imunitní funkce	různé změny; zánětlivé procesy

Duševní poruchy jsou charakterizovány mnohonásobnými asociacemi mezi:

1. narušeným vývojem mozku a narušenou neuroplasticitou (způsobenými genetickými a vnějšími faktory) a
2. aktivitou cest apoptotických, imunitně-zánětlivých, neurotransmitterových, neurotrofních a kalciových, oxidačním a nitrosačním stresem, narušenou chronobiologií, buněčnou bioenergetikou a transportem.



Východiska neurobiologie duševních poruch

Poznatky a podněty klíčové pro pochopení neurobiologických základů a biologických markerů duševních poruch:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání informací v CNS:

na molekulární úrovni se jedná především o poznání funkce a možností regulace signálních cest, na kterých je založena neurotransmise, transdukce signálů, neuroplasticita, neurotoxita a buněčná smrt

1.1. Přenos signálu na chemické synapsi

1.2. Neurotransmitery a jejich receptory a přenašeče

1.3. Signální cesty

2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování

3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek

(antidepresiv, stabilizátorů nálady, antipsychotik, anxiolytik, hypnotik, neuroprotektiv, psychostimulancií a psychotomimetik)

4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity

5. Aktuální biologické hypotézy

SYNAPSE

Synapse (EM)

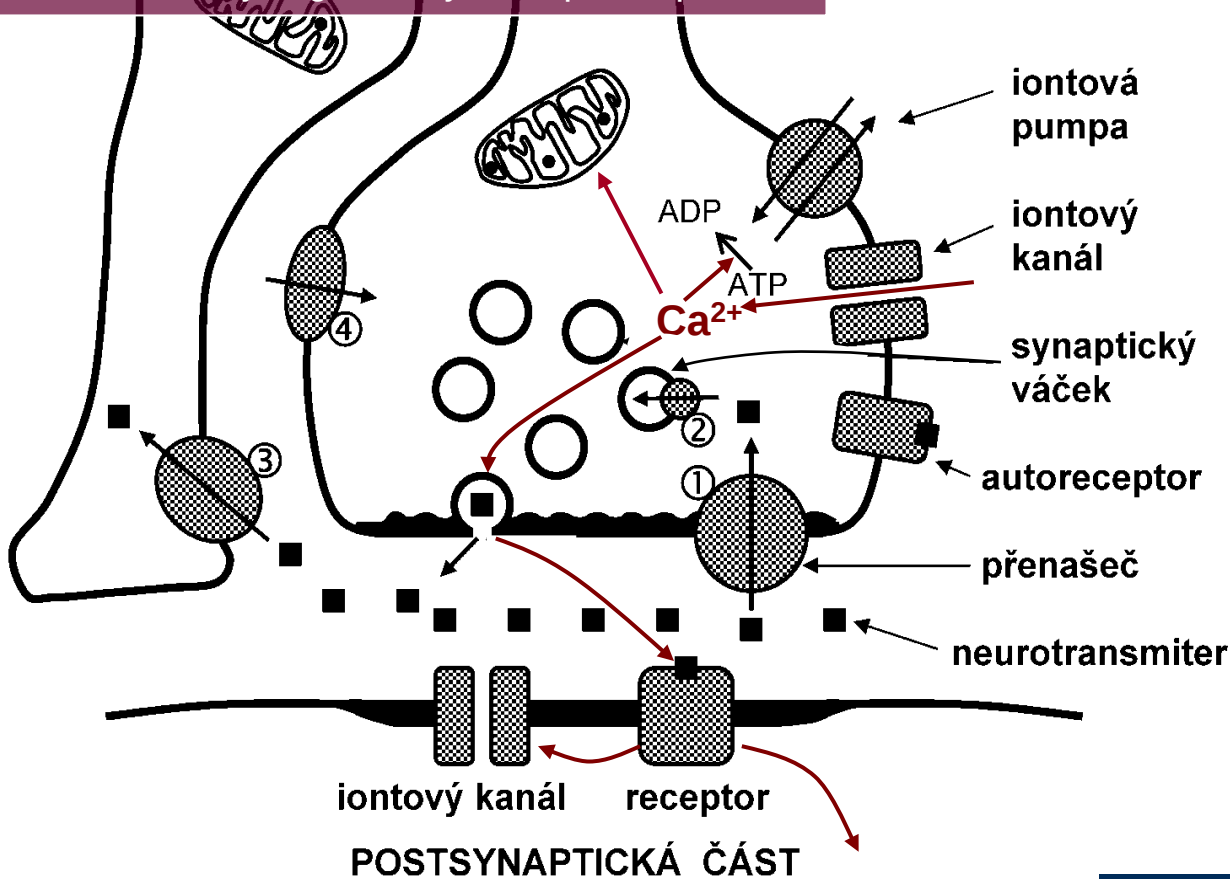


Synapse EM

This EM image reveals a synapse between an axon and dendrite. Note the presence of numerous synaptic vesicles and mitochondria in the axon. What triggers fusion of the synaptic vesicles with the plasma membrane? Two myohashed are visible on the left.

SYNAPSE

- ① - transportní protein závislý na Na^+ a Cl^-
- ② - vezikulární transportní protein
- ③ - transportní protein závislý na Na^+
- ④ - osmoticky regulovaný transportní protein



- Synaptogeneze a uvolňování neurotransmiterů je modulováno **synapsiny** na povrchu váčků. Synapsiny vážou synaptické váčky k cytoskeletu, což brání jejich pohybu k presynaptické membráně a uvolňování neurotransmiteru (nefosforylovaná forma synapsinu I je inhibiční regulátor neurotransmise).
- **Akční potenciál** (depolarizace membrány) indukuje vtok kalcia do presynaptického zakončení.
- **Kalcium** vytváří komplex s kalmodulinem, který poté aktivuje příslušné proteinkinázy.
- **Fosforylace** synapsinu I způsobuje jeho uvolňování ze synaptických váčků, což umožňuje jejich pohyb k membráně a uvolňování neurotransmiteru.

1. vstup Ca^{2+} přes napěťově řízené kanály
2. reakce katalyzované Ca^{2+} vedoucí k exocytóze váčků
3. inaktivace nitrobuňčného Ca^{2+}
4. difúze mediátoru a interakce se specifickými receptory
5. změna propustnosti synaptické membrány pro ionty nebo aktivace systému 2. poslů

Specifita navádění váčků k jejich cílovým membránám zahrnuje **SNARE** proteiny („Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein **RE**ceptor; **v**= vesicular **t**= target).

NEUROTRANSMITTERY

Kritéria pro identifikaci neurotransmiteru

Neurotransmitery jsou endogenní látky uvolňované z neuronu do synaptické štěrbiny a ovlivňující aktivitu pouze jedné nebo několika prostorově blízkých buněk. Zajišťují tak mezibuněčný přenos nervového signálu. Většinou splňují:

1. Výskyt ve vysokých koncentracích v presynaptických nervových zakončeních.
2. Syntéza v presynaptickém neuronu a uložení v synaptických váčcích.
3. Uvolňování v dostatečném množství z neuronu při depolarizaci membrány a existence mechanismu pro ukončení jeho působení.
4. Indukce fyziologických účinků odpovídajících normální synaptické transmisi i při exogenní aplikaci.
5. Existence specifického receptoru pro neurotransmiter.

Klasické neurotransmitery

<i>System</i>	<i>Mediátor</i>	<i>Prekurzory</i>
cholinerní	acetylcholin	cholin+acetylkoenzym A
aminokyselinerní	GABA	glukóza → glutamát
	asparagová kys.	glukóza+glutamin; glutamát
	glutamová kys.	glukóza+glutamin; aspartát
	glycin	serin
	homocystein	cystein→cystin
monoaminerní		
katecholaminy	dopamin	tyrozin→DOPA→dopamin
	noradrenalin	→noradrenalin→adrenalin
	adrenalin	
indolaminy	tryptamin	
	serotonin	tryptofan→5-hydroxytryptofan
jiné odvozené od ak	histamin	histidin
	taurin	cystein→cysteamin
purinerní	adenosin	
	ADP	
	AMP	
	ATP	

Neuropeptidy a jiné bioaktivní peptidy

<i>Peptid</i>	<i>Zařazení</i>
látka P (substance P, SP), látka K (tachykininy)	mozkové a gastrointestinální
neurotenzin	
cholecystokinin (CCK)	
gastrin	
bombesin	
galanin	neuronové
neuromedin K	
neuropeptid Y (NPY)	
peptid YY (PYY)	
hormon uvolňující kortikotropin (CRH)	hypotalamové uvolňovací faktory
hormon uvolňující růstový hormon (GHRH)	
hormon uvolňující gonadotropin (GnRH)	
somatostatin	
hormon uvolňující tyrotropin (TRH)	

- V lidském genomu je asi 90 genů kódujících prekursory neuropeptidů.
- Neurony v mozku uvolňují cca 100 různých neuropeptidů.

Neuropeptidy a jiné bioaktivní peptidy

<i>Peptid</i>	<i>Zařazení</i>
adrenokortikotropní hormon (ACTH)	hypofyzeální hormony
růstový hormon (GH)	
prolaktin (PRL)	
lutenizační hormon (LH)	
tyrotropin (TSH)	
oxytocin	neurohypofyzeální peptidy
vazopressin	
atriální natriuretický peptid (ANF)	neuronové a endokrinní
vazoaktivní intestinální peptid (VIP)	
endorfiny (α -, β -, γ -), met-, leu-enkefaliny, dynorfiny, nociceptin, endomorfiny	opioidní peptidy

- Tvořeny 2-90 ak; účinky minuty; inaktivace peptidázami (není reuptake).
- Funkce v CNS: termoregulace, řízení spánku, sexuální aktivita, příjem potravy, vnímání bolesti, atd.
- Zájem o peptidy jako neurotransmitery byl podnícen odhalením endorfinů, jakožto endogenních opioidních peptidů v mozku.
- Neuropeptidy mohou být kotransmitery klasických neurotransmiterů; např. látka P může být uvolňována spolu s glutamátem nebo GABA.

Jiné neurotransmitery

■ Plynné transmitery („gasotransmitters“):

- **oxid dusnatý (NO)**

- transmitter v imunitním systému, vasomotorice i neurotransmisi
- difunduje volně a rychle přes membrány
- nestabilní volný radikál s poločasem několika sekund
- receptor: hemový zbytek asociovaný s rozpustnou formou guanylátcyklázy

- **oxid uhelnatý** (receptor: hem vázaný k draslíkovým kanálům)

- **sirovodík** (H_2S): v buňkách existuje propojení mezi NO a H_2S – jejich vasodilatační účinky jsou navzájem závislé

■ Lipidové transmitery: endokanabinoidy

- lipofilní signální molekuly
- uvolňovány z membránových fosfolipidů aktivovanými lipázami
- *sn*-2-arachidonoylglycerol (2-AG), anandamid (N-arachidonoyletanolamid)

■ Mnoho neuronů uvolňuje více než jeden neurotransmitter. Neurony jsou často klasifikovány podle jejich neurotransmiteru a hlavního kotransmiteru. Daleův princip byl definován jako tvrzení, že ve všech axonálních větvích neuronu dochází k uvolňování stejného neurotransmiteru nebo stejných neurotransmiterů. Existují však výjimky z tohoto pravidla, např. že dopaminové neurony také uvolňují glutamát jako neurotransmitter, ale na různých místech uvolňování. Zdá se, že neurony jsou více plastické a více komplexní, než naše modely.



Regulace transdukce signálu přes chemickou synapsi

Transdukci signálu přes chemickou synapsi reguluje především:

1. **dostupnost neurotransmiterů** (jejich biosyntéza a metabolismus)
2. **denzita a senzitivita neurotransmiterových receptorů a přenašečů**
3. **stav nitrobuněčných signálních cest** spojených s aktivací neurotransmiterových receptorů

Biosyntéza katecholaminů

L-tyrozin

↓ tyrozinhydroxyláza
(aktivována fosforylací, limituje rychlost)

L-DOPA (3,4-dihydroxyfenylalanin)

↓ dekarboxyláza aromatických aminokyselin

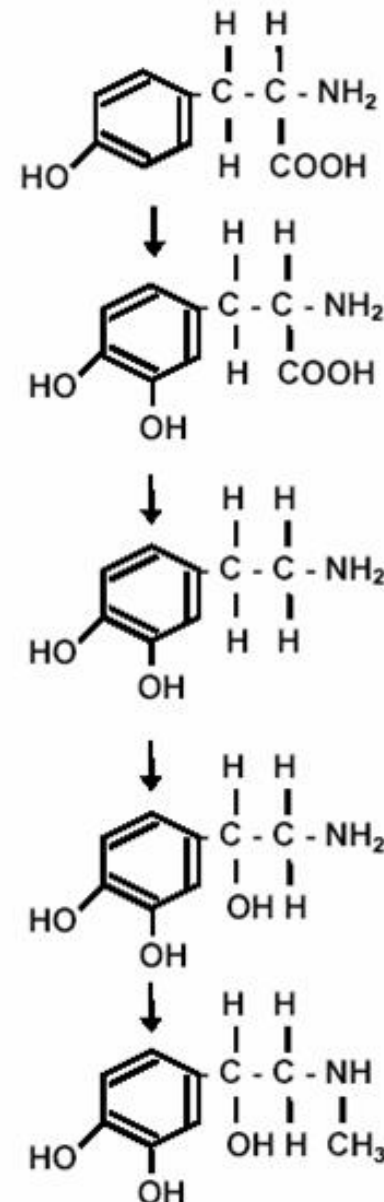
dopamin

↓ dopamin-β-hydroxyláza
(zjištěna pouze v syn. váčcích v NA neuronech)

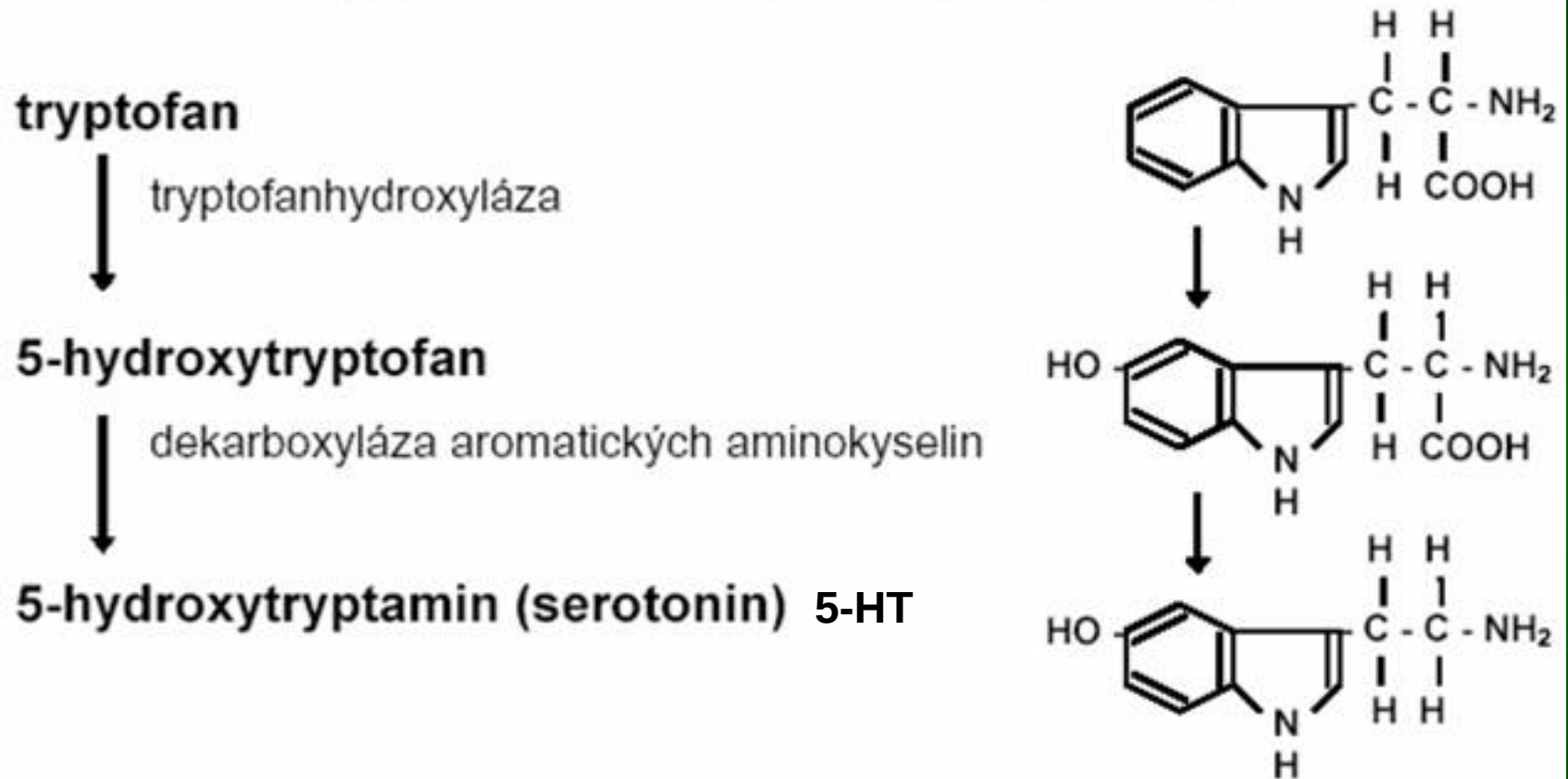
noradrenalin

↓ fenyletanolamin-N-metyltransferáza
(závislá na kortikosteroidech)

adrenalin



Biosyntéza serotoninu

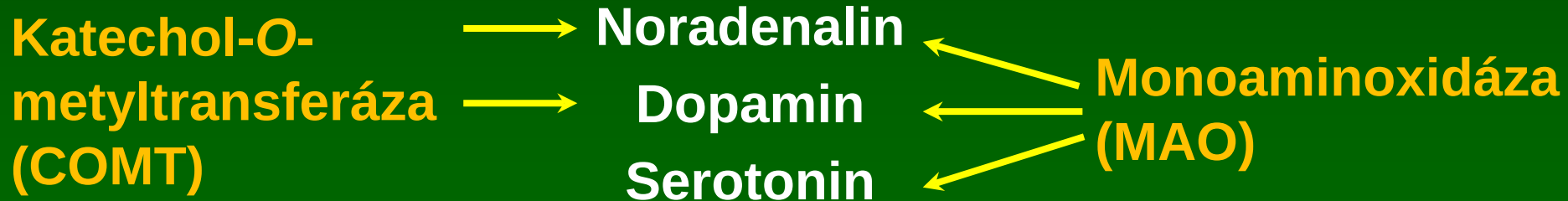


- Enzymem limitujícím rychlost syntézy 5-HT je tryptofanhydroxyláza. Primárním zdrojem tryptofanu jsou potravní proteiny.
- Do mozku se tryptofan dostává pomocí přenašeče neutrálních ak (tryptofan soutěží s dalšími ak, jako je fenylalanin, leucin a methionin).

Deplece monoaminových neurotransmitterů v mozku

- Ke snížení syntézy 5-HT dochází po vyčerpání tryptofanu nebo vlivem *p*-chlorfenylalaninu (PCPA), který inhibuje tryptofanhydroxylázu (syntézu 5-HT).
- Ke snížení koncentrací NA a DA dochází po vyčerpání fenylalaninu/tyrozinu nebo vlivem α -metyl-*p*-tyrozinu, který je inhibitorem tyrozinhydroxylázy.
- Provokační studie s deplecí monoaminů neukázaly zhoršení nálady u zdravých kontrol, pouze mírné zhoršení nálady u osob s rodinnou historií těžké depresivní poruchy. Nejvýraznější byl účinek deplece tryptofanu u pacientů s těžkou depresivní poruchou, kteří byli v remisi a užívali serotonergní antidepresiva.
- Tyto experimenty potvrdily úlohu dostupnosti monoaminových neurotransmitterů při vzniku deprese, ale současně ukázaly, že samotné snížení dostupnosti neurotransmitterů není postačující pro vyvolání příznaků depresivní poruchy – nezbytná je současná změna aktivity určitých receptorových signálních cest.

Metabolismus monoaminových neurotransmitterů



RŮSTOVÉ FAKTORY v nervovém systému

Růstové faktory v nervovém systému

neurotrofiny	nervový růstový faktor (NGF)
	mozkový neurotrofní faktor (BDNF)
	neurotrofin 3
	neurotrofin 4/5

Neurotrofiny mají akutní účinky i v plně vyvinutém nervovém systému a mohou stimulovat uvolňování neurotransmiterů a ovlivňovat synaptickou plasticitu. Uplatňuje se však i obrácený postup, kdy je syntéza neurotrofinů stimulována po uvolnění neurotransmiterů. Platí to zvláště pro mozkový-odvozený neurotrofní faktor BDNF („brain-derived neurotrophic factor“). Zvýšená synaptická stimulace neuronů tedy pozitivně reguluje syntézu neurotrofinů a naopak.

superrodina transformujících růstových faktorů β	transformující růstové faktory β
	kostní morfogenetické faktory
	gliový-odvozený neurotrofní faktor
superrodina epidermálních růstových faktorů	neurturin
	epidermální růstový faktor
	transformující růstový faktor α
jiné růstové faktory	neureguliny
	trombocytový-odvozený růstový faktor
	inzulinu-podobný růstový faktor I

NEUROTRANSMITTEROVÉ RECEPTORY

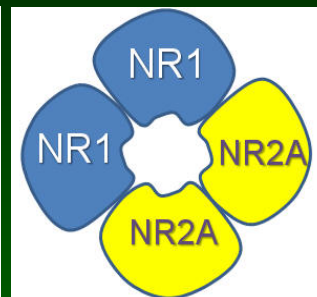
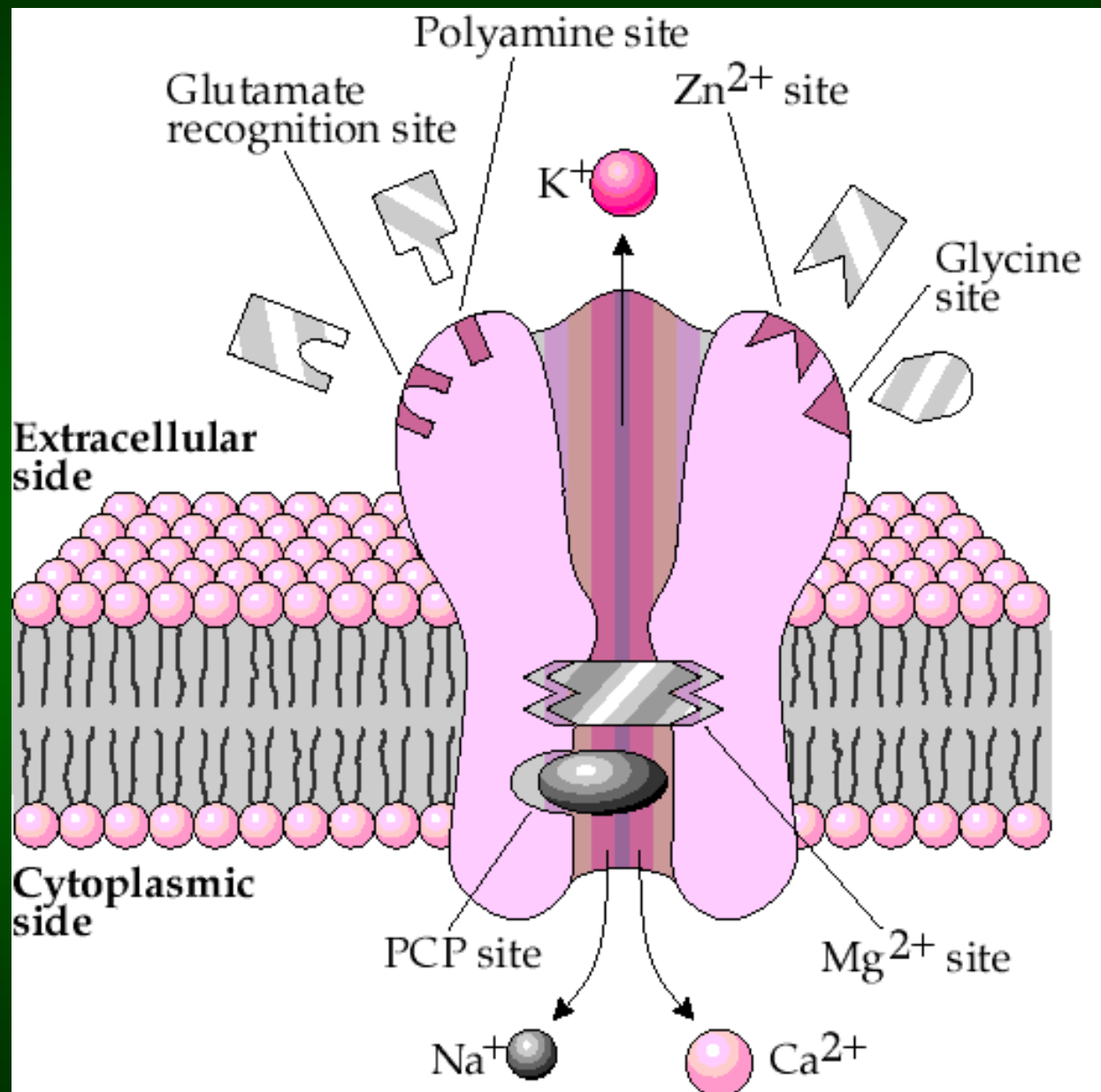
Rozdělení receptorů podle jejich efektorového systému

1. ligandem řízené iontové kanály
2. receptory spojené s G proteiny
3. receptory s vnitřní enzymovou aktivitou:
 - guanylátcyklázovou
 - tyrozinkinázovou

Receptory s vnitřním iontovým kanálem:

- odezva na aktivaci je velmi rychlá
- makromolekuly složené z více podjednotek s více vazebnými místy pro příslušný neurotransmitter a různé modulátory či inhibitory
- v CNS jsou to především receptory acetylcholinové nikotinové, glutamátové ionotropní a GABA_A

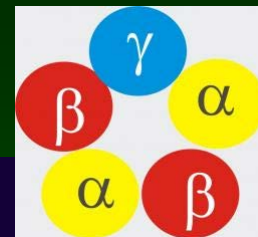
Receptory s interním iontovým kanálem



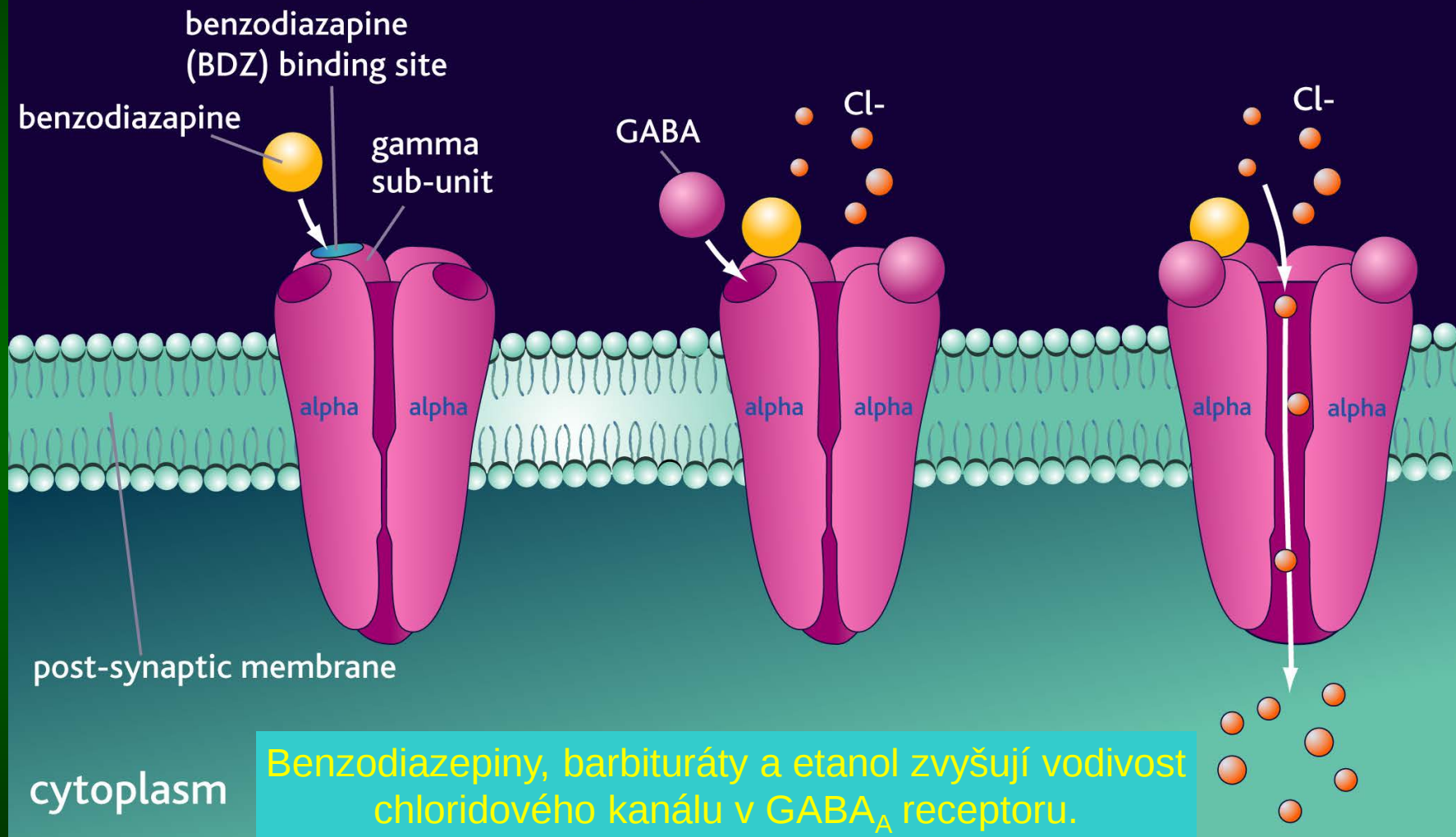
glutamátový NMDA receptor:

- řízený napěťově i ligandem
- vazebná místa pro glutamát/aspartát, glycin, protony, Zn^{2+} , polyaminy; v iontovém kanálu PCP, ketamin
- endogenní antagonist - kyselina kynurenová
- glutamátová (NMDA) hypotéza schizofrenie

Receptory s interním iontovým kanálem



GABA_A receptor



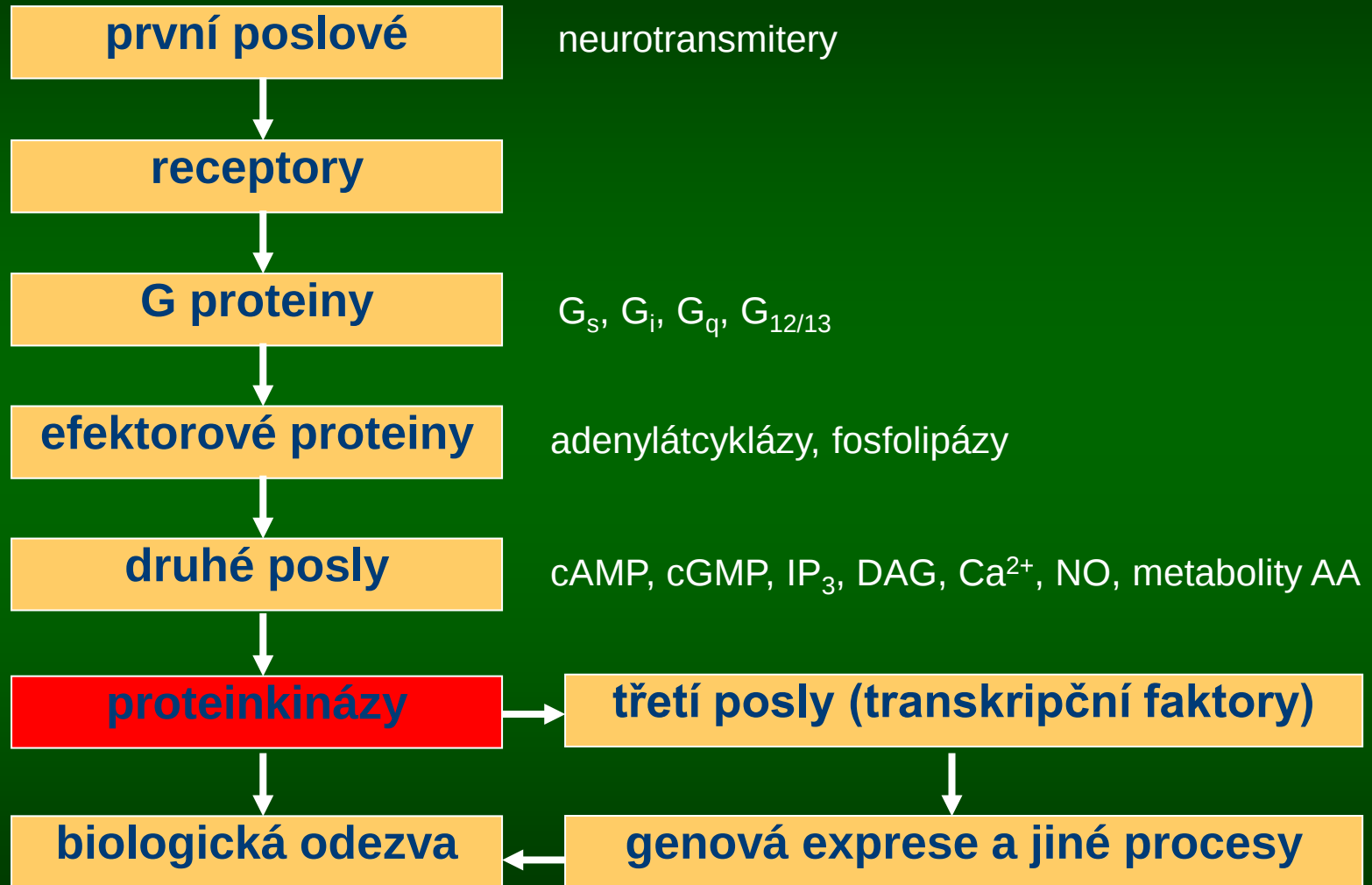
©CNSforum.com



Rozdělení receptorů podle jejich efektorového systému

1. ligandem řízené iontové kanály
2. receptory spojené s G proteiny
3. receptory s vnitřní enzymovou aktivitou:
 - guanylátcyklázovou
 - tyrozinkinázovou

System druhých poslů



Rozdělení receptorů podle jejich efektorového systému

1. ligandem řízené iontové kanály
2. receptory spojené s G proteiny
3. receptory s vnitřní enzymovou aktivitou:
 - guanylátcyklázovou
 - tyrozinkinázovou

Tyrozinkinázová cesta zahrnuje:

1. **neurotrofní cestu** (malý G protein Ras a kaskáda mitogenem aktivovaných proteinkináz vedoucí k aktivaci mnoha transkripčních faktorů v jádře);
2. **cestu přežití** (aktivace proteinkinázy Akt vedoucí k inhibici glykogen syntázy kinázy 3 beta a proapoptického faktoru BAD);
3. **fosfoinositidovou cestu** (aktivace protein kináz C a kalciové cesty).

Typy neurotransmiterových receptorů

<i>Mediátorový systém</i>	<i>Receptorový typ</i>
acetylcholinový	acetylcholinové nikotinové receptory
	acetylcholinové muskarinové receptory
monoaminový	α_1 -adrenoceptory
	α_2 -adrenoceptory
	β -adrenoceptory
	dopaminové receptory
	serotoninové receptory
aminokyselinový	GABA receptory
	glutamátové ionotropní receptory
	glutamátové metabotropní receptory
	glycinové receptory
	histaminové receptory
peptidový	opioidní receptory
	jiné peptidové receptory
purinový	adenosinové receptory (P_1 purinoceptory)
	P_2 purinoceptory
kanabinoidní	kanabinoidní receptory
jiný	rozpustná guanylátcykláza, ...

Podtypy monoaminových receptorů

RECEPTORY	Podtyp	Hlavní transdukční mechanismus		Struktura (ak/TM)
α_1 -adrenoceptory	α_{1A}	$G_{q/11}$	$\uparrow IP_3/DAG$	466/7
	α_{1B}	$G_{q/11}$	$\uparrow IP_3/DAG$	519/7
	α_{1D}	$G_{q/11}$	$\uparrow IP_3/DAG$	572/7
α_2 -adrenoceptory	α_{2A}	$G_{i/o}$	$\downarrow cAMP$	450/7
	α_{2B}	$G_{i/o}$	$\downarrow cAMP$	450/7
	α_{2C}	$G_{i/o}$	$\downarrow cAMP$	461/7
	α_{2D}	$G_{i/o}$	$\downarrow cAMP$	450/7
β -adrenoceptory	β_1	G_s	$\uparrow cAMP$	477/7
	β_2	G_s	$\uparrow cAMP$	413/7
	β_3	$G_s, G_{i/o}$	$\uparrow cAMP$	408/7
dopaminové	D_1	G_s	$\uparrow cAMP$	446/7
	D_2	G_i $G_{q/11}$	$\downarrow cAMP$ $\uparrow IP_3/DAG, \uparrow K^+, \downarrow Ca^{2+}$	443/7
	D_3	G_i	$\downarrow cAMP$	400/7
	D_4	G_i	$\downarrow cAMP, \uparrow K^+$	386/7
	D_5	G_s	$\uparrow cAMP$	477/7

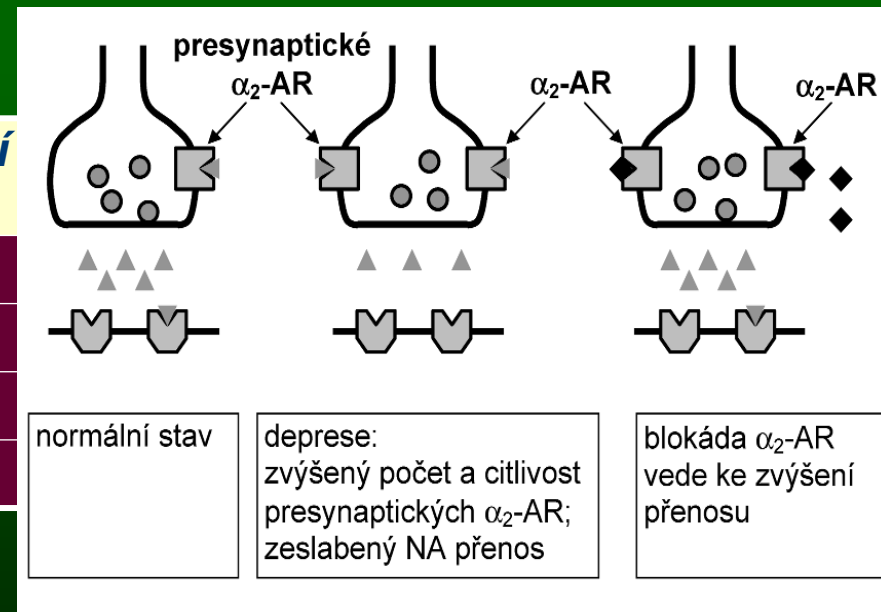
Podtypy serotoninových receptorů

RECEPTORY	Podtyp	Primární transdukční mechanismus		Struktura (ak/TM)
serotoninové (5-hydroxy-tryptaminové)	5-HT _{1A}	G _{i/o}	↓cAMP	421/7
	5-HT _{1B}	G _{i/o}	↓cAMP	390/7
	5-HT _{1D}	G _{i/o}	↓cAMP	377/7
	5-HT _{1E}	G _{i/o}	↓cAMP	365/7
	5-HT _{1F}	G _{i/o}	↓cAMP	366/7
	5-HT _{2A}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	471/7
	5-HT _{2B}	G _{q/11}	↑IP ₃ /DAG	481/7
	5-HT _{2C}	G _{q/11}	↑P ₃ /DAG	458/7
	5-HT _{3A,B,C,D,E}	interní kationtový kanál		478
	5-HT ₄	G _s	↑cAMP	387/7
	5-HT _{5A}	G _{i/o}	↓cAMP	357/7
	5-HT _{5B}	(hlodavci, ne člověk)		
	5-HT ₆	G _s	↑cAMP	440/7
	5-HT ₇	G _s	↑cAMP	479/7

Příklad

- Antidepressiva z třídy NaSSA (noradrenergic and specific serotonergic antidepressant) – antagonisté presynaptických α_2 -AR a některých serotoninových receptorů (5-HT_{2A,2C} a dalších):
 - mianserin
 - mirtazapin
- α_2 -AR fungují převážně jako inhibiční presynaptické autoreceptory a heteroreceptory – antagonismus zvyšuje serotonergní a noradrenergní neurotransmisi.

RECEPTOR	Podtyp	Hlavní transdukční mechanismus	
α_2 -AR	α_{2A}	$G_{i/o}$	↓cAMP
	α_{2B}	$G_{i/o}$	↓cAMP
	α_{2C}	$G_{i/o}$	↓cAMP
	α_{2D}	$G_{i/o}$	↓cAMP



SIGNÁLNÍ CESTY

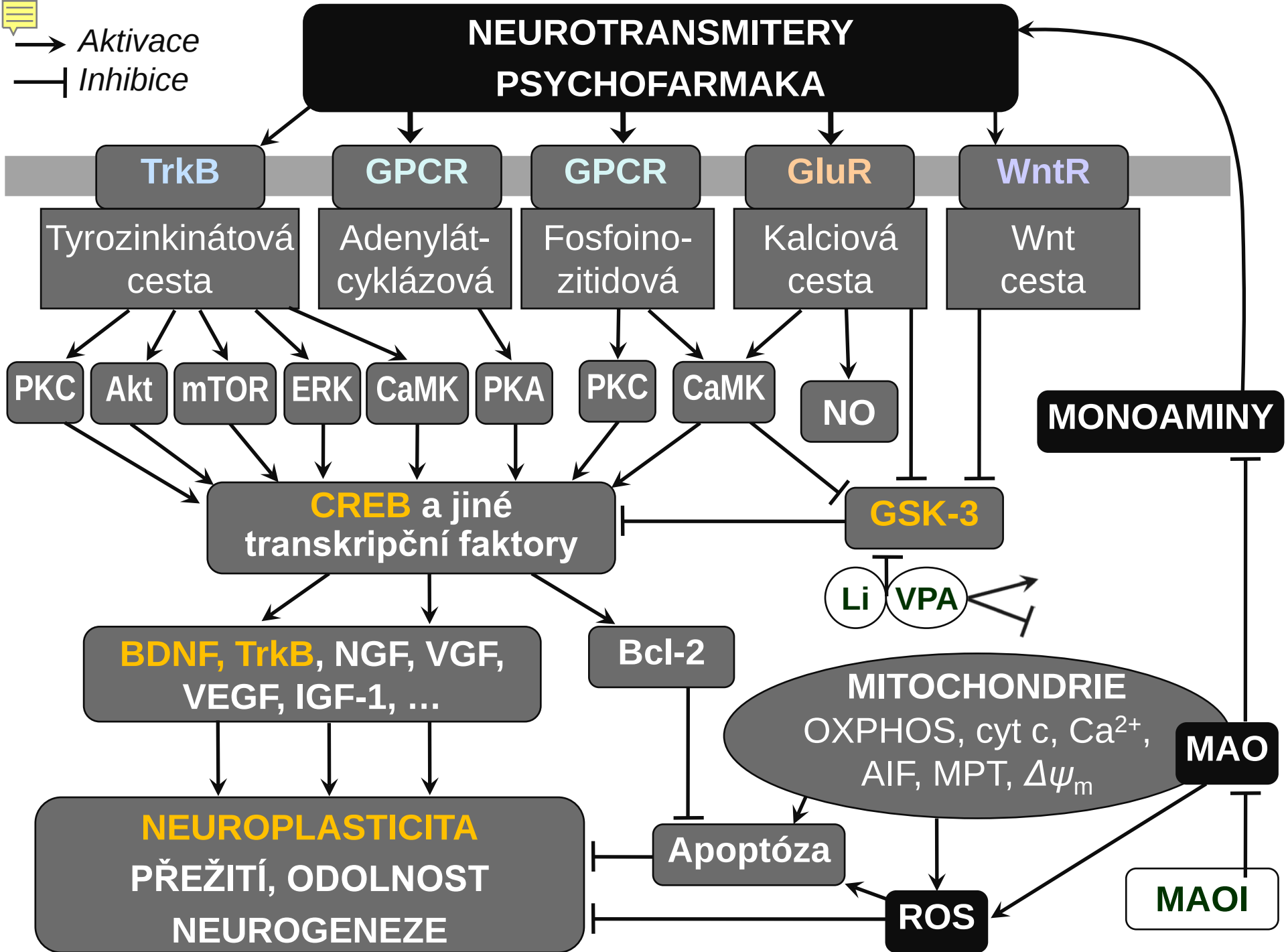


Signální cesty

Osud každé buňky je určen aktivitou nitrobuňčných signálních cest:

1. Adenylátcyklázová
2. Guanylátcyklázová
3. Fosfoinositidová
4. Kalciová
5. Tyrosinkinázová (neurotrofní, přežití)
6. Wnt
7. Apoptotická
8. Cytokinová (JAK-STAT), Notch, Hedgehog, mTOR, ...

Jednotlivé signální cesty spolu interagují a vytvářejí tak nitrobuňčný signální systém, který buňkám umožňuje zpracovat signály od různých systémů.



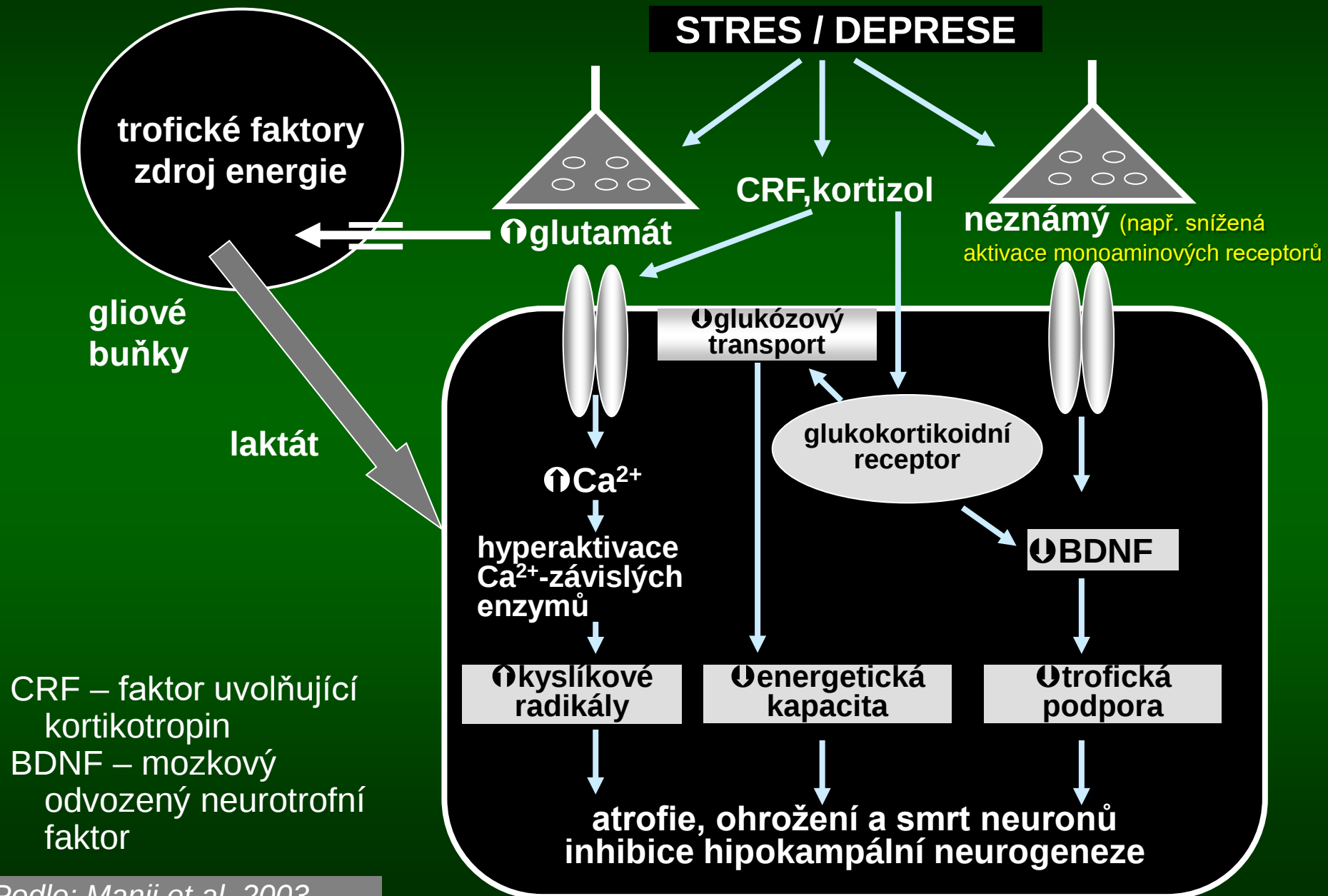
NEUROPLASTICITA

STRES

Neuroplasticita (plasticita mozku)

- **Neuroplasticita** popisuje funkční a strukturální změny neuronů a gliových buněk, které nastávají ve vyvíjecím se i v dospělém mozku za účelem přizpůsobení se organismu vnějším i vnitřním podnětům.
 - Jedná se o základní mechanismus adaptace neuronů.
 - Neuroplasticita v dospělém mozku zahrnuje
 - změny dendritických funkcí
 - reorganizaci synapsí
 - změnu síly synapsí (dlouhodobá potenciace a dlouhodobá deprese)
 - růst, větvení a rašení dendritů a axonu
 - synaptogenezi
 - neurogenezi (k neurogenezi dochází v dospělém mozku v hippocampu, ale byla zjištěna i v dalších oblastech mozku – čichovém bulbu, mozečku)
1. **Synaptická plasticita** - mezineuronové změny
 2. **Nesynaptická plasticita** - změny neuronových spojení (v kortikálních mapách)

Poškození neuroplasticity chronickým stresem / depresí





BIOLOGICKÉ HYPOTÉZY DUŠEVNÍCH PORUCH

Východiska

Východiska hypotéz

Klíčovými poznatky a podněty pro pochopení neurobiologie duševních poruch jsou:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání a informací v CNS
 - přenos signálu na chemické synapsi
 - neurotransmitery a jejich receptory a přenašeče
 - signální cesty
2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování
3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek
4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity
5. Aktuální biologické hypotézy

Východiska hypotéz

Poznatky a podněty klíčové pro pochopení neurobiologických základů a biologických markerů duševních poruch:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání a informací v CNS
2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování: znalost rizikových faktorů, rizikových markerů a biologických markerů onemocnění je nezbytná pro pochopení patofyziologie a zlepšení klinické léčby duševních poruch; mozkové, CSF a krevní biomarkery
3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek
4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity
5. Aktuální biologické hypotézy

Východiska hypotéz

Poznatky a podněty klíčové pro pochopení neurobiologických základů a biologických markerů duševních poruch:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání a informací v CNS:
2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování
3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek:
antidepresiv, stabilizátorů nálady, antipsychotik, anxiolytik, hypnotik, neuroprotektiv, psychostimulancií a psychotomimetik - pozornost je věnována jejich účinkům na synaptický přenos signálu (tj. na biosyntézu, katabolismus, uvolňování a reuptake, receptory a nitrobuněčné signální cesty) - viz neurochemické hypotézy
4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity
5. Aktuální biologické hypotézy

Východiska hypotéz

Poznatky a podněty klíčové pro pochopení neurobiologických základů a biologických markerů duševních poruch:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání a informací v CNS:
2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování
3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek
4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity
5. Aktuální biologické hypotézy

Východiska hypotéz

Poznatky a podněty klíčové pro pochopení neurobiologických základů a biologických markerů duševních poruch:

1. Stav poznání normálního přenosu, zpracování a ukládání a informací v CNS:
2. Rizikové faktory a markery, biomarkery, neurozobrazování
3. Mechanismy biologických účinků psychoaktivních látek
4. Neurobiologie stresu, neurotoxicity a neuroplasticity
5. Aktuální biologické hypotézy



BIOLOGICKÉ HYPOTÉZY DUŠEVNÍCH PORUCH

Biologické hypotézy vycházejí především:

1. z dosud známých **biomarkerů** onemocnění
2. z účinků **psychofarmak** a psychotomimetik

- Schizofrenie
- Poruchy nálady

Schizophrenie

Schizofrenie

- Existuje větší množství biologických modelů schizofrenie, což je dáno různými přístupy:
 1. důraz na primární příčiny vzniku a progrese schizofrenie,
 2. důraz na neuronální a neurochemické příčiny symptomů onemocnění,
 3. důraz na možnosti farmakologické léčby (molekulární cíle psychofarmak)

Z neurobiologického hlediska je schizofrenie považována za důsledek narušeného vývoje nervových drah a narušené transdukce signálu přes chemické synapse v důsledku abnormální aktivity neurotransmiterových receptorových systémů a souvisejících signálních drah.

Klíčové pojmy v

rizikové faktory:

neurovývoj:

neuroplasticita:

neurochemie:

homeostáze:

biomarkery:

- biomarker = charakteristika, kterou je možno objektivně měřit a hodnotit jakožto indikátor normálního biologického procesu, chorobného procesu nebo léčebné odpovědi
- dosud nebyly nalezeny spolehlivé, citlivé a specifické biomarkery schizofrenie pro použití v klinické praxi (diagnostice, léčbě, či prevenci)
- zkoumané biomarkery:
 - genetické a epigenetické
 - elektrofyziologické (EEG – evokované potenciály – mismatch negativity)
 - neurozobrazovací (snížení objemu celého mozku a šedé hmoty, zvětšení objemu komor, redukce struktur tvořených bílou hmotou)
 - krevní

NEUROVÝVOJ

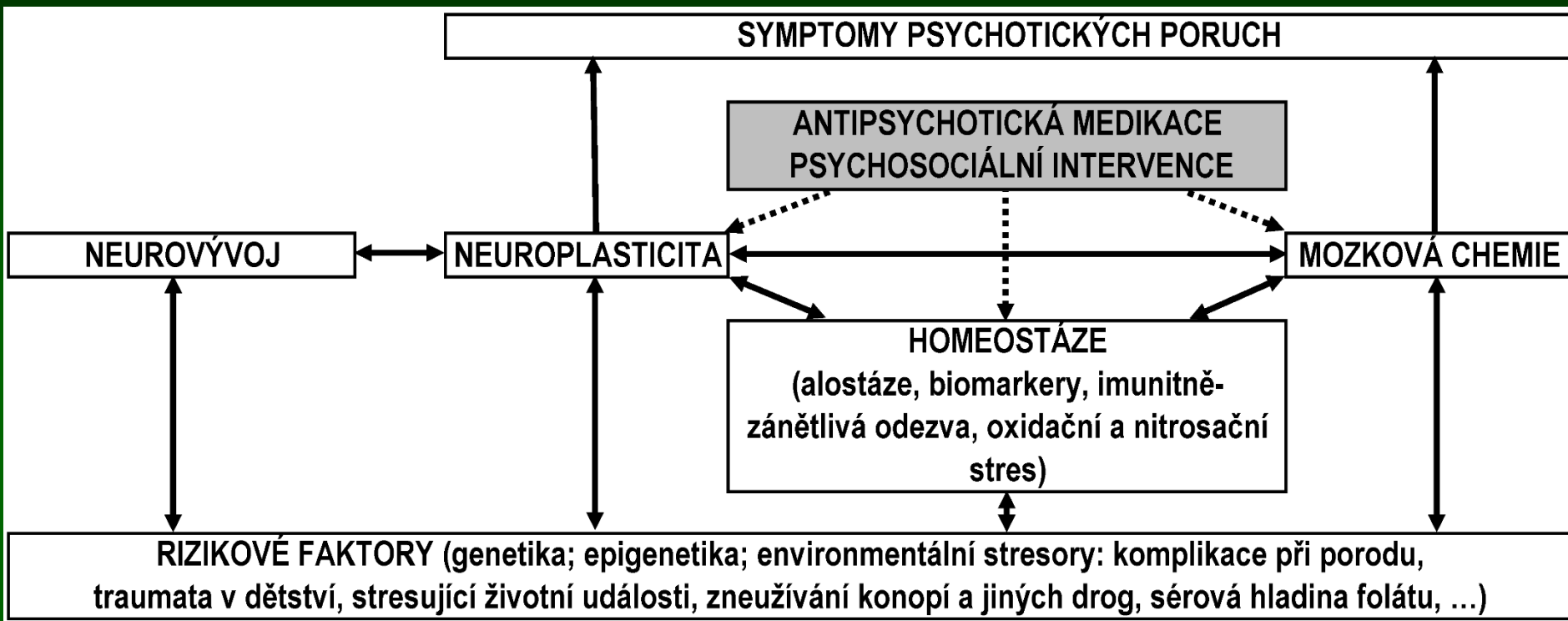
NEUROPL

RIZIKOVÉ FAKTORY (genetika;
traumata v dětství, stresující životní

Klíčovými pojmy v biologii

1. rizikové faktory
2. neurovývoj
3. neuroplasticita
4. mozková chemie (neurochemie)
5. homeostáze (alostáza)
nitrosační stres, biomarkery

Klíčové pojmy ve vývoji duševních poruch



- Jak nástup, tak chronický průběh schizofrenie jsou spojeny s narušením homeostatických mechanismů (včetně zvýšené alostatické zátěže, aktivace imunitně-zánětlivých procesů a oxidačního a nitrosačního stresu).
- Rizikové faktory a markery spojené se schizofrenií lze rozdělit na genetické, environmentální, neurovývojové a regulátory plasticity a chemie mozku.

Pozn.: Oboustranné šipky ukazují existenci zpětnovazebných mechanismů (prořezávání synapsí závislé na aktivitě, změna síly synapsí, produkce biomarkerů a modulace oxidačního stresu).

Biologické modely schizofrenie

1. **Environmentální modely:** Hlavním vyvolávajícím jevem schizofrenie jsou stresové události: vliv životního prostředí, užívání léků a návykových látek, předporodní zátěžové faktory. Pouze komplikace při porodu, vystavení stresovým událostem, traumata v dětství, užívání konopí a sérové hladiny folátu jsou významně asociovány se schizofrenií
2. **Genetické modely:** Pojímají schizofrenii jako geneticky podmíněnou poruchu synapsí a kortikálních mikrokruhů; vycházejí (1) ze studia rodin, především dvojčat - zvýšené riziko onemocnění schizofrenií pro příbuzné I. stupně (rodiče 5,6%, sourozenci 10,1%, děti 12,8%) ve srovnání rizikem v normální populaci (kolem 1%); u jednovaječných dvojčat 41 až 65%; (2) z celogenomových asociačních studií (GWAS) a asociačních studií v rodinách - potvrdily, že náchylnost ke vzniku schizofrenie je výsledkem spojeného účinku více různých genů spolu s účinky nedědičných faktorů.
3. **Neurovývojový model:** Předpokládá, že zvýšené riziko rozvoje schizofrenie je výsledkem abnormálního vývoje mozku způsobeného genetickými a environmentálními faktory léta před nástupem onemocnění (porucha migrace, selekce a funkčního zapojení neuronů).
4. **Neurochemické modely:** Vysvětlují především vznik symptomů onemocnění na základě mechanismů účinků antipsychotik - dopaminová, glutamátová, serotoninová hypotéza a jiné neurochemické hypotézy.

Neurochemické hypotézy: Antipsychotika

- Užívají se v léčbě schizofrenie, schizoafektivních poruch, bludných poruch a v řadě dalších onemocnění.
 1. Mechanismus účinku spočívá v **modulaci aktivity dopaminových receptorů**.
 2. Předpokládá se, že léčba negativních a kognitivních symptomů vyžaduje **aktivaci glumátergních funkcí**, hlavně přes NMDA receptory, které jsou významné pro některé formy neuroplasticity (ale i pro neurotoxicitu).
- Antipsychotika mohou mít vliv i na jiné receptorové systémy (5-HT, NA, mACh, H), což vede k jejich účinkům antimanickým, antidepresivním, anxiolytickým a hypnotickým, nebo k nežádoucím účinkům.

Pozitivní a negativní příznaky schizofrenie (hodnocení odpovědi na antipsychotika)

- Schizofrenie je duševní porucha (heterogenní syndrom), která může vyústit v kombinaci:
 1. změn chování a myšlení: halucinace, bludy, paranoidita, extrémně neuspořádané myšlení/řeč a dezorganizované chování - souhrnně **pozitivní příznaky**,
 2. nedostatku komunikace, sociálních interakcí a motivace:
5A: affective flattening - citové/emoční oploštění, alogia - chudost řeči a myšlení, asociality - sociální stažení, anhedonia - ztráta potěšení, avolition - hypobulie, amotivace - souhrnně **negativní symptomy**, a
 3. mnoha dalších symptomů (**kognitivní, afektivní, agresivní, ...**).
- **Pozitivní příznaky** znamenají nadměrné nebo zkreslené vyjádření normálních funkcí. Obecně dobrá reakce na nasazení léků.
- **Negativní příznaky** znamenají oslabení nebo ztrátu normálních funkcí.
- **Kognitivní příznaky**: vyjadřují oslabení schopností pamatovat si, soustředit se, plánovat a řešit problémy
- **Afektivní příznaky**: nálada, úzkost, deprese, suicidalita

Mechanismy účinku antipsychotik

konvenční antipsychotika (sedativní a incizivní)

- dobře ovlivňují pozitivní příznaky (bludy, halucinace a dezintegraci myšlení), nepůsobí dostatečně na negativní příznaky, afektivitu a kognitivní funkce.
- blokáda postsynaptických D₂ receptorů – eliminace nadměrného dopaminu v mezolimbické dráze – potlačení pozitivních symptomů

antipsychotika 2./3. generace (atypická antipsychotika) (blokátory D_{2/3}, SDA, MARTA, dopaminoví dualisté)

- mají širší terapeutickou účinnost - kromě ovlivnění pozitivních příznaků ovlivňují také negativní příznaky, kognitivní a afektivní projevy schizofrenie
- blokáda postsynaptických D₂ receptorů v mezolimbické dráze
- blokáda 5-HT_{2A} receptorů a zvýšené uvolňování DA ve VTA a také terminální uvolňování DA v NAcc a prefrontálním kortexu → zvýšení dopaminergní aktivity v dráze mezokortikální - potlačení negativních symptomů a menší vedlejší účinky (zvýšení aktivity v nigrostriatální dráze -↓EPS)
- vazba na další receptory (účinnost v terapii afektivních symptomů, zlepšení kognitivních funkcí)

- nežádoucí účinky: blokáda D receptorů v dráze mezokortikální (negativní a kognitivní symptomy), nigrostriatální (EPS, TD) a tuberoinfundibulární (hyperprolaktinémie)

Receptorové systémy ovlivněné antipsychotiky 2. generace

SDA (serotonin a dopaminoví antagonisté)

<u>risperidon</u>	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (inv. ag.), 5-HT ₇ , α_1 , α_2
<u>paliperidon</u>	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (inv. ag.), H ₁ , α_1 , α_2
sertindol	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₃ , α_1
<u>ziprasidon</u>	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₇ , D ₃ , α_1 , NRI, SRI

Selektivní D₂/D₃ antagonisté

sulpirid, amisulprid, tiaprid

MARTA (multireceptoroví antagonisté)

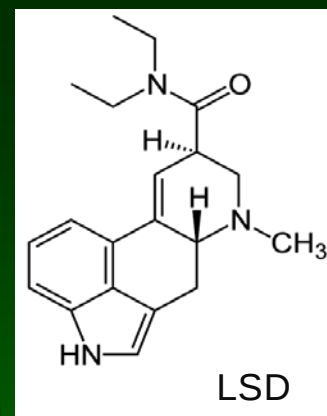
loxapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₄ , α_1 , M ₁ , H ₁ , NRI
zotepin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , α_1 , H ₁ , NRI
klozapin	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , α_1 , α_2 , M ₁ , H ₁
<u>olanzapin</u>	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{2C} , 5-HT ₃ , 5-HT ₆ , D ₁ , D ₃ , D ₄ , D ₅ , α_1 , M ₁₋₅ , H ₁
<u>quetiapin</u>	D ₂ (antag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT ₆ , 5-HT ₇ , α_1 , α_2 , H ₁

Dopaminoví dualisté (3. generace)

<u>aripiprazol</u>	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , α_1 , α_2 , H ₁
<u>brexpiprazol</u>	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} , 5-HT ₇ , α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} , α_{2C} , H ₁
<u>kariprazin</u>	D _{2/3} (parc. ag.), 5-HT _{2A} (antag.), 5-HT _{1A} , 5-HT _{2B} , 5-HT _{2C} , 5-HT ₇ , α_{1A} , H ₁

- Některá antipsychotika jsou účinná i při **depresivní poruše** nebo **bipolární afektivní poruše**.
- Aripiprazol: „dopaminový stabilizátor“ – (1) kompetice s DA při vysokých konc. DA, (2) aktivace DA receptorů při nízké konc. DA.

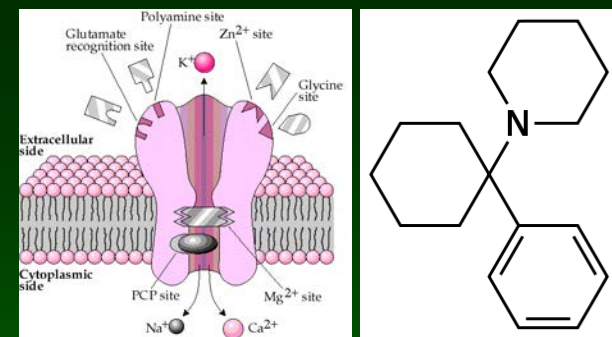
Halucinogeny



- Halucinogeny byly zkoumány za účelem
 - **poznání mechanismu** vzniku různých psychopatologických poruch, které vznikají nebo se projevují při jejich požívání nebo vysazení
 - **léčby** depresí, posttraumatických stresových poruch, obsedantně kompulzivních poruch, alkoholismu, závislosti na opiátech a bolestí hlavy a jiných nemocí
- Halucinogeny se váží k řadě různých receptorů, ale nejvýraznějším společným působením je **parciální agonismus 5-HT_{2A} receptorů**. Rychlý vznik tolerance na halucinogeny se vysvětluje desenzibilizací 5-HT_{2A} receptorů.
- **Psychedelické účinky LSD jsou připisovány silnému parciálnímu agonismu 5-HT_{2A} receptorů, pravděpodobně přes zvyšování uvolňování glutamátu v mozkové kůře.**

Fencyklidin

- **Fencyklidin (PCP, andělský prach)**
- Účinky: po delším užívání vznikají psychotické stavy delirantní, manické, paranoidně-halucinatorní (může tedy navodit negativní i pozitivní příznaky schizofrenie).
- Mechanismus účinku: **antagonista glutamátových ionotropních NMDA receptorů** - specificky blokuje interní Ca^{2+} -kanál tohoto receptoru a snižuje vtok kalcia do buněk. Tímto způsobem může PCP působit i neuroprotektivně, ale za cenu narušení paměti a vzniku psychózy. Také inhibuje nAChR.
- **Účinky PCP vedly k předpokladu, že při schizofrenii může být kromě zvýšené aktivace dopaminového systému také snížená funkce mozkových glutamátergních systémů.**



Klasická dopaminová hypotéza schizofrenie

Psychotické symptomy u schizofrenie jsou vztaženy k dopaminergní hyperaktivitě v mozku. Hyperaktivita dopaminergních systémů spojená se schizofrenií je důsledkem zvýšení citlivosti a počtu dopaminových D₂ receptorů. Tato zvýšená aktivita se může týkat jen určité oblasti mozku.

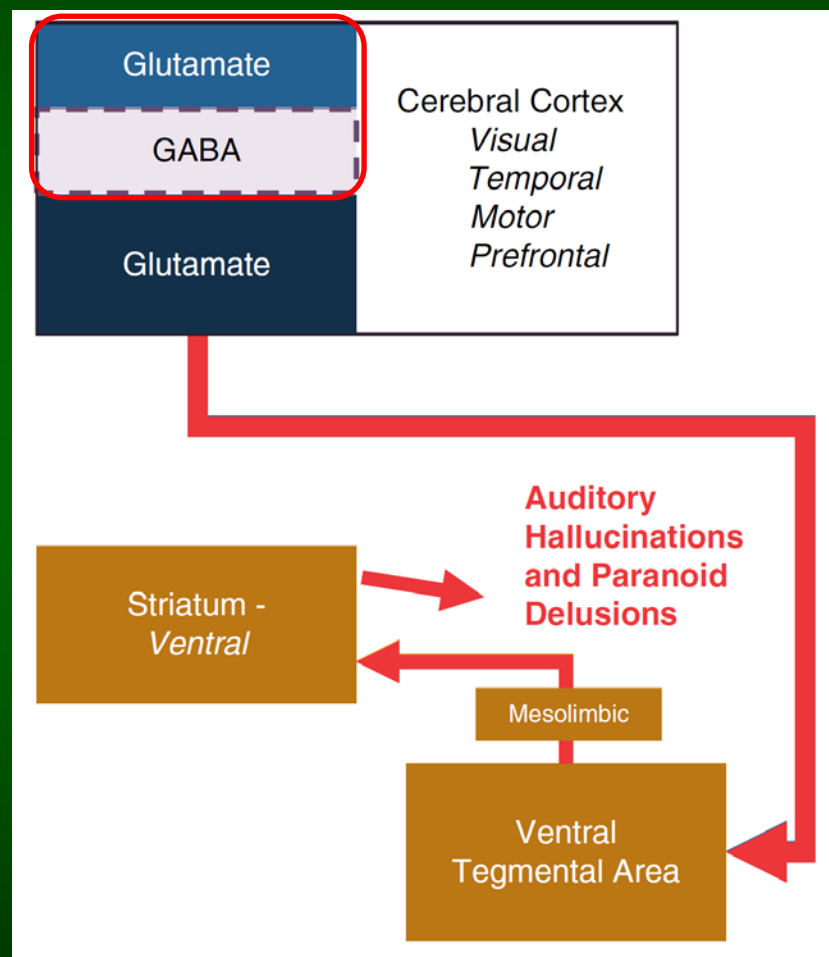
Upřesnění dopaminové hypotézy:

- **Hyperaktivita mezolimbické** dopaminové cesty může odpovídat za pozitivní psychotické symptomy (může se jednat o důsledek dysfunkcí v prefrontální kůře a v hipokampální glutamátové aktivitě).
- **Deficit v projekcích mezokortikální** dopaminové cesty do dorzolaterálního prefrontálního kortexu (DLPFC) může být zahrnut v negativních a kognitivních symptomech schizofrenie. Deficit mezokortikálních projekcí do ventromediálního prefrontálního kortexu může odpovídat za afektivní a některé negativní symptomy.

Dopaminová hypotéza nepředpokládá, že dopaminová hyperaktivita zcela vysvětluje schizofrenii. Nadměrná aktivace D₂ receptorů je zřejmě jen jedním účinkem celkové dysregulace chemických synapsí při tomto onemocnění.

Glutamátová hypotéza psychóz

Glutamátová NMDA hypotéza předpokládá hypofunkci NMDA receptorů na GABA interneuronech v mozkové kůře, což může vést k následné nadměrné glutamátové signalizaci do VTA a nadměrná aktivace této cesty může mít za výsledek nadbytek dopaminu ve ventrálním striátu přes mezolimbickou cestu.

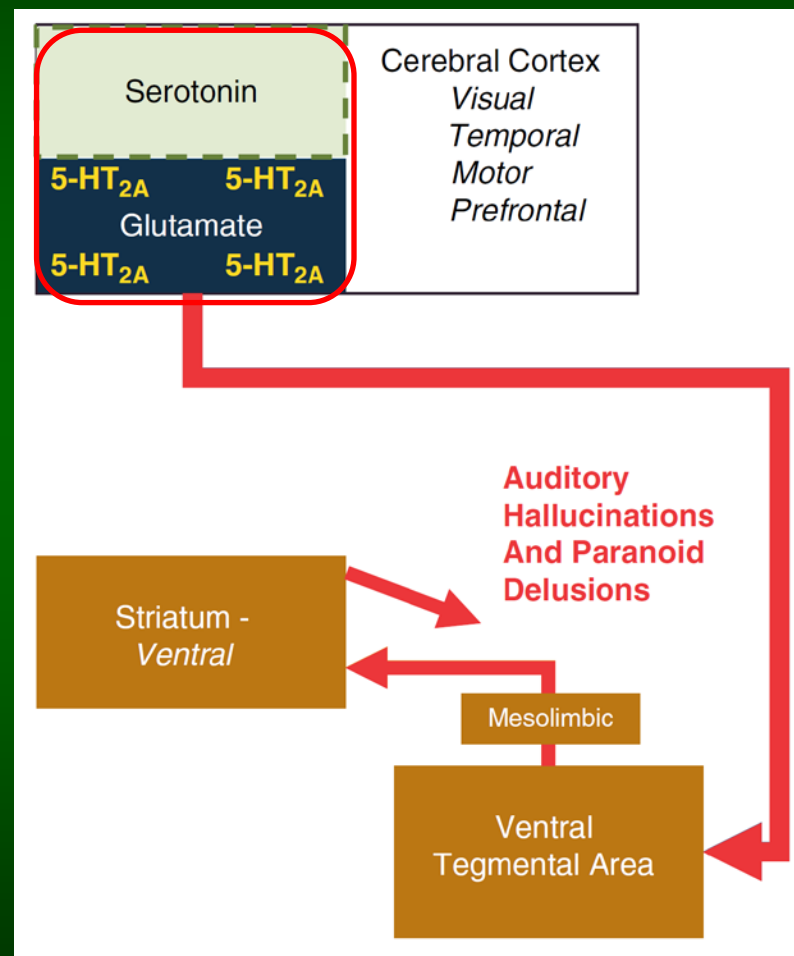


Glutamátová hypotéza

- Glutamátová hypotéza schizofrenie předpokládá, že :
 1. při tomto onemocnění je oslabena funkce NMDA receptorů
 2. dochází k neurovývojovým abnormalitám v utváření glutamátových synapsí na specifických místech, především na GABA interneuronech v mozkové kůře. GABA interneurony obsahující parvalbumin (kalcium vážící albumin) se zdají být narušenými strukturami při glutamátovém přenosu pyramidových neuronů v prefrontální kůře.
 3. ke schizofrenii se vztahuje schopnost glutamátu regulovat uvolňování dopaminu
 4. dopaminergní dysfunkce je při schizofrenii sekundární ke glutamátergní dysfunkci. Hypofunkce glutamátu v kortikostriálních projekcích vede ke spouštěcím efektům v thalamokortikální smyčce, které mají za následek senzorické přehlcení, a tím psychotické symptomy, a změny koncentrace dopaminu.
- Pozn: Nedostatečná funkce NMDA receptorů při schizofrenii je konzistentní s pozorováním klinické účinnosti antagonistů D₂ receptorů i se zvýšeným rizikem vzniku schizofrenie po užívání kanabis v adolescenci, neboť CB₁ a D₂ receptory jsou lokalizovány presynapticky na glutamátových nervových zakončeních a inhibují uvolňování glutamátu.

Serotoninová hypotéza psychóz

- Serotoninová hypotéza předpokládá hyperfunkci 5-HT_{2A} receptorů v mozkové kůře na glutamátových neuronech.
- Tato nadměrná aktivace 5-HT_{2A} receptorů může být důsledkem nadbytku serotoninu, upregulace 5-HT_{2A} receptorů, nebo účinků psychedelických halucinogenů působících jako agonisté 5-HT_{2A} receptorů.
- Následné uvolňování glutamátu ve VTA může aktivovat mezolimbickou cestu s následným nadbytkem dopaminu ve ventrálním striátu.



Neurochemické hypotézy

Existují 3 vzájemně propojené cesty teoreticky spojené s halucinacemi a bludy:

1. **dopaminová hyperaktivita** na D_2 dopaminových receptorech v mezolimbické dráze, která sahá od VTA po ventrální striatum;
 2. **hypoaktivita receptoru NMDA** na GABAergních interneuronech v prefronální kůře;
 3. **serotoninová hyperaktivita $5-HT_{2A}$ receptorů** na glutamátových neuronech v mozkové kůře.
- Všechny 3 neuronální sítě a neurotransmitery jsou vzájemně propojeny a aktivita jak $5HT_{2A}$, tak i NMDA receptorů může vést k následné hyperaktivitě mezolimbické dopaminové dráhy.

Hypotéza mitochondriální dysfunkce

- **Narušená funkce mitochondrií**, jako příčina narušeného buněčného energetického stavu, je atraktivní hypotézou pro vysvětlení patofyziologie schizofrenie. Abnormální buněčný energetický stav může vést ke změnám neuronálních funkcí, plasticity a mozkových okruhů, a tudíž ke kognitivním a behaviorálním poruchám charakteristickým pro schizofrenii.
- **Dyskonekční hypotéza** předpokládá, že hlavní patologie schizofrenie je dána narušenou kontrolou synaptické plasticity, která se projevuje jako abnormální funkční integrace neuronálních systémů, tj. jako dyskonektivita pyramidálních neuronů ovlivňující neuroplasticitu a kognici.

Poruchy nálady

Poruchy nálady

- **Poruchy nálady** se projevují změněnou náladou, která neodpovídá reálné životní situaci nemocného a narušuje jeho uvažování, jednání i somatické funkce.
- Dělí se do tří skupin:
 - **depresivní porucha**
 - **manická porucha.**
 - **bipolární porucha**
- Depresivní porucha je provázena zhoršenou náladou, sníženou schopností zažít potěšení, změnami hmotnosti a spánku, únavou, negativním hodnocením sebe sama, kognitivní dysfunkcí s výraznými obtížemi s koncentrací a rozhodováním a opakujícími se myšlenkami na smrt nebo sebevraždu
- Farmakoterapie
- ECT
- Psychoterapie
- Další nefarmakologická antidepresivní terapie: spánková deprivace, fototerapie, elektrokonvulzivní terapie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, vagová stimulace (stimulace levého bloudivého nervu), hluboká mozková stimulace

Antidepresiva - přímé biochemické účinky

- Jako antidepresiva je celosvětově užíváno více než 40 léčiv a další jsou podávána pro posílení a udržení jejich účinků.
- Přímé biochemické účinky antidepresiv:
 1. **inhibice zpětného vychytávání** (reuptake) monoaminových neurotransmiterů
 2. **inhibice metabolismu monoaminových neurotransmiterů**, především inhibice MAO
 3. **agonismus receptorů**, hlavně postsynaptických 5-HT_{1A}, ale také melatoninových nebo sigma receptorů
 4. **antagonismus receptorů**, hlavně postsynaptických serotoninových receptorů typu 2A a 2C (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}) a presynaptických α_2 -adrenergních receptorů (α_2 -AR), ale také glutamátových NMDA receptorů
 5. **inhibice či stimulace složek nitrobuněčných signálních cest** podílejících se na neurotransmisí (tianeptin, stabilizátory nálady)

Časový sled základních procesů spojených a účinky různých

přímé účinky:

- inhibice přenašečů monoaminových neurotransmiterů (SERT, NAT, DAT)
- inhibice MAO
- aktivace receptorů (5-HT_{1A}, sigma)
- blokáda receptorů (α_2 -AR, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, NMDA)
- nitrobuněčné působení

časné účinky:

- zvýšení dostupnosti a mimobuněčných koncentrací monoaminových neurotransmiterů
- zvýšení aktivace monoaminových receptorů
- aktivace nitrobuněčných signálních cest (adenylátcyklázové, fosfoinozitudové, kalciové)
- aktivace transkripčních faktorů (CREB, AP-1 a dalších)
- zvýšené genová exprese neurotrofních faktorů (BDNF, NGF a dalších)
- aktivace neurotrofní signální cesty
- zpětnovazebné účinky na neurotransmisi

dlouhodobé účinky:

- **adaptivní receptorové procesy** (desenzibilizace nebo downregulace receptorů, senzibilizace nebo upregulace receptorů)
- **zvýšení strukturální plasticity** (synaptogeneze; růst, větvení a rašení dendritů a axonu; hustota velikost a tvar dendritických trnů) **a synaptické plasticity** (LTP, LTD, síla synapsí) neuronů
- **antiapoptotické účinky**
- podpora neurogeneze, buněčné odolnosti a přežívání buněk
- **protizánětlivé účinky**
- **regulace osy HPA**
- ochrana proti neurotoxickým účinkům buněčného stresu
- synchronizace biologických rytmů
- epigenetické změny

Poruchy nálady – monoaminová hypotéza

- Vzhledem k nedostatku jiných přesvědčivých vysvětlení pro úbytek monoaminů při depresi, lze předpokládat, že primárním procesem vedoucím ke snížení monoaminů je **zvýšená hustota a aktivita MAO-A**.
- **Zdokonalená monoaminová hypotéza (2006) předpokládá, že zvýšené hladiny MAO-A mohou být brány jako obecný proces snižující monoaminy v mozku (bez vztahu k určitým symptomům), zatímco regionální hustota monoaminových transportérů (především SERT) má selektivní vliv na jednotlivé monoaminy (se silným vztahem k určitým symptomům depresivní poruchy).**
- Pro vysvětlení, proč je životní stres prediktorem pro depresivní epizodu u některých osob, byly studovány **interakce gen x prostředí**. Předpokládá se, že polymorfismus genu pro serotoninový přenašeč (serotonin-transporter-linked promoter region, 5-HTTLPR) může zmírnit vliv nepříznivého prostředí na vývoj deprese.

Poruchy nálady – neurotrofní hypotéza

Neurotrofní hypotéza deprese:

- Nedostatek neurotrofní podpory může přispívat k hipokampální patologii během rozvoje deprese.
- Náchylnost k depresi může vzniknout v důsledku **poškození neuronů**, např. po chronickém stresu, dlouhodobém zvýšení hladin glukokortikoidů, hypoglykémii, ischemii, účinkem neurotoxinů nebo některých virových infekcí apod.
- Terapeutické účinky různých antidepresiv se uskutečňují přes zvýšení funkce serotoninového a noradrenalinového systému vedoucí ke zvýšené aktivitě transkripčního faktoru **CREB**, zvýšené expresi neurotrofinu **BDNF** a jeho receptoru **trkB** a tím i zvýšené plasticitě neuronů a následné obnově jejich buněčných funkcí.

(Duman et al., 1997; Einat & Manji, 2006; Zarate, Singh, & Manji, 2006)

Postreceptorové účinky antidepressiv

Dlouhodobé podávání antidepressiv



Snížení funkce a exprese **inhibičních** 5-HT a NA receptorů



Zvýšení přenosu v signální dráze cAMP



Zvýšená translokace podjednotek PKA do jádra



Zvýšená exprese transkripčního faktoru CREB

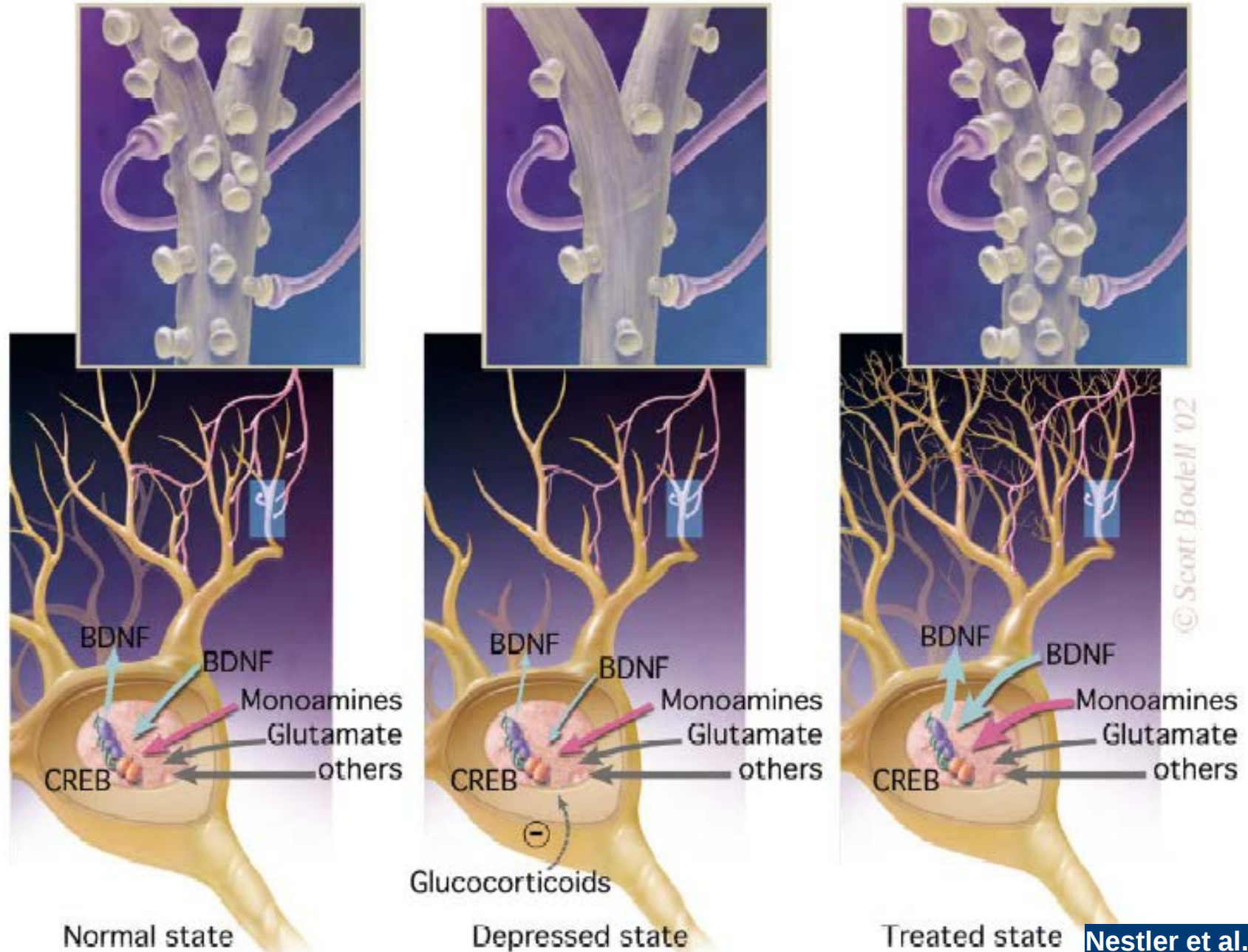


Zvýšená exprese růstového faktoru BDNF a jeho receptoru TrkB



Zvýšená plasticita neuronů (přežití, přetváření, rašení, ochrana před poškozením, atrofií a apoptózou)

Neurotrofní účinky antidepressiv



Neurochemie poruch nálady

- Hlavní roli v neurochemii poruch nálady by mohly mít: narušení monoaminová neurotransmise, dysfunkce energetického metabolismu neuronů, modulace neurozánětlivých cest a změny v aktivitě transkripčních faktorů, neurotrofních faktorů a dalších složek zapojených do neuroplasticity a apoptózy.
- Různé neurotransmitery mohou být zodpovědné za různé příznaky deprese v závislosti na tom, která oblast mozku je postižena:
 1. změny noradrenalinu, dopaminu, glutamátu a GABA v kortikálních oblastech mohou přispívat k depresi, kognitivní dysfunkci, anhedonii a apatii;
 2. dysfunkční přenos dopaminu a noradrenalinu v prefrontálním kortexu může zhoršit koncentraci a rozhodnost;
 3. úzkost, pocit viny a negativní emoce jsou ovlivněny serotonergní aktivitou v limbickém systému, stejně jako nedostatečným zpětným vychytáváním glutamátu nebo metabolismem v amygdale atd.

Poruchy nálady – mitochondriální hypotéza

- Podle **hypotézy mitochondriální dysfunkce** jsou důležitou součástí bipolární afektivní poruchy různé mitochondriální dysfunkce, tzn., že energetika synapsí je při tomto onemocnění silně pozměněna a modulátorem odpovědným za účinnost či neúčinnost různých antidepressiv jsou mitochondrie.
- Hlavními procesy souvisejícími s bipolární poruchou jsou:
 - narušená oxidační fosforylace
 - snížení produkce adenosintrifosfátu (ATP)
 - dysregulace kalcia
 - posuv ke glykolytické produkci energie
 - změněné koncentrace fosfomonoesterů
 - změněný metabolismus fosfolipidů
- **Hypotéza kalciové a mitochondriální dysfunkce navrhuje, že polymorfismy/mutace mtDNA nebo delece mtRNA způsobené mutacemi jaderných genů mohou způsobit mitochondriální dysregulaci vápníku vedoucí k příznakům bipolární poruchy.**

Poruchy nálady – zánětlivá a neurodegenerativní hypotéza

- S neurotrofní hypotézou koresponduje i **zánětlivá a neurodegenerativní hypotéza**, podle níž je zvýšená neurodegenerace a narušená neurogeneze při depresi způsobena zánětlivými procesy vztaženými k **oxidačnímu a nitrosačnímu stresu, katabolitům tryptofanu** (v indolamin-2,3-dioxygenázové cestě), **prozánětlivým cytokinům a sníženým ω -3 polynenasyceným kyselinám**.
- Protizánětlivé účinky antidepresiv vedou k obnově neurogeneze, která může být snížena zánětlivými procesy.

Biochemické hypotézy poruch nálady

SHRNUTÍ

- Přesné neurobiologické procesy zahrnuté v poruchách nálady nejsou dosud zcela známy; hlavní pozornost je věnována změnám v neurotransmiterových systémech a v plasticitě neuronů.
- Předpokládá se, že změny kognitivních funkcí, učení, paměti a emocí při depresi jsou dány poškozenou neuroplasticitou v hipokampu, amygdale a mozkové kůře. Změny v neuroplasticitě jsou přitom pravděpodobně způsobeny změnami v účincích neurotransmiterů, hormonů a růstových faktorů.

Neurodegenerativní onemocnění: Alzheimerova nemoc

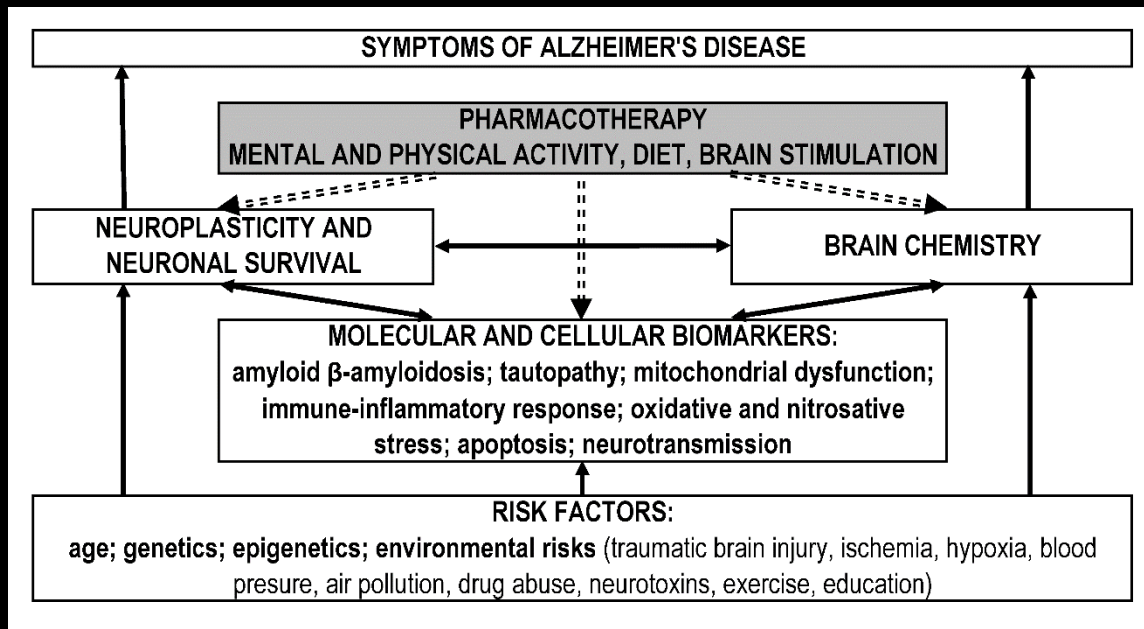
Alzheimerova nemoc (AD)

- Alzheimerova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění provázené ztrátou neuronů, především v mozkové kůře a hipokampu.
- Význačnými neuropatologickými znaky AD jsou:
 1. zvýšená koncentrace mimobuněčných neuritických plaků tvořených hlavně β -amyloidem ($A\beta$)
 2. nitrobuněčné neurofibrilární zámotky (tangles) tvořené agregáty hyperfosforylovaného tau proteinu
 3. poškození synapsí, ztráta neuronů a narušení neurogeneze ($\rightarrow$ kognitivní dysfunkce)
 4. dalšími patogenetickými faktory jsou pravděpodobně hromadění přechodových kovů v CNS, mitochondriální dysfunkce a pokles energetického metabolismu v mozku, poškození cév a chronická hypoperfúze tkáně

Alzheimerova nemoc (AD)

- Předpokládá se, že **hlavními rizikovými faktory AD jsou věk, genetické a epigenetické faktory, životní styl a environmentální stresory**. Tyto rizikové faktory způsobují změny neurochemie a homeostáze mozku, a především synaptické plasticity vedoucí ke kognitivní dysfunkci a dalším symptomům onemocnění.
- V etiologii AD mají významnou úlohu **amyloid beta ($A\beta$), tau a buněčná energetika**. Tyto a další biomarkery AD jsou měřitelnými parametry změn homeostáze mozku, které zahrnují faktory spojené především s **neurotransmisí, neurozánětem, bioenergetikou, apoptózou a oxidačním a nitrosačním stresem**.

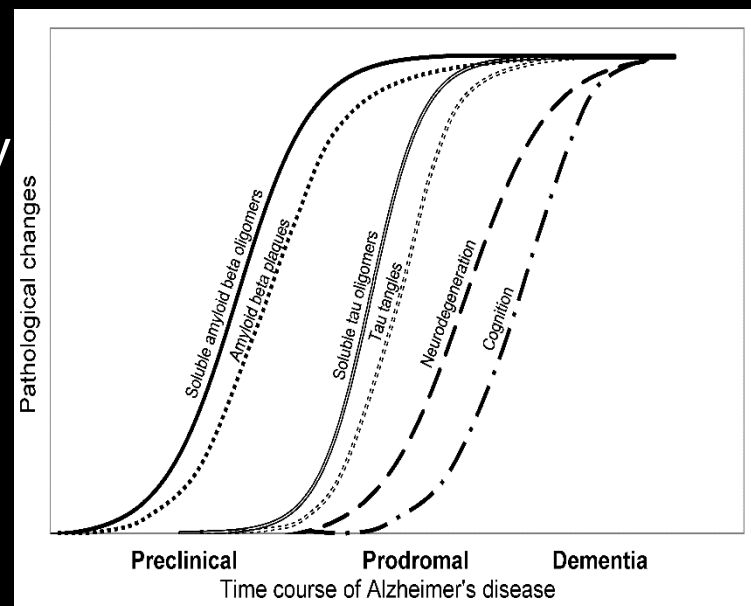
Pro vývoj nových léčiv AD je podstatné nalezení možností ovlivnění primárních příčin způsobujících narušení těchto signálních cest.



Amyloidová hypotéza

Amyloidová kaskádní hypotéza předpokládala, že extracelulární depozity $A\beta$ jsou základní příčinou onemocnění a patologická kaskáda sestává z extracelulární depozice $A\beta$, hyperfosforylace tau a tvorby intracelulárních neurofibrilárních zámoťků (NTF) a neuronální smrti (Hardy a Higgins, 1992).

Významné zdokonalení amyloidové hypotézy spočívá v předpokladu, že **rozpustné oligomery $A\beta$** s nízkou molekulovou hmotností jsou zodpovědné za **neurotoxicitu $A\beta$** , která se projevuje poruchou homeostázy vápníku a synaptických funkcí, zvýšeným neuro-zánětem, oxidačním stresem a tvorbou NFT v mozku (Walsh a Selkoe, 2007). Jak familiární tak sporadická forma AD vedou ke zvýšené produkci $A\beta_{42}$, který má tendenci agregovat a spouštět kaskádu událostí vedoucích k symptomům AD.



Amyloidová hypotéza AD

DOMINANTNĚ DĚDIČNÁ FORMA (familiární forma)



missense (záměna ak)
mutace v genu pro APP
nebo presenilin 1 nebo 2



zvýšená relativní produkce
Aβ42 po celý život

NEDOMINANTNÍ FORMA (sporadická forma AD)



narušený mechanismus
odstraňování Aβ42 (např.
působením ApoE4, snížená
degradace Aβ, ...)



postupně narůstající hladiny
Aβ42 v mozku

Amyloidová hypotéza AD

zvýšený A β 42 v mozku



akumulace a oligomerace A β 42 v limbických a asociovaných korových oblastech



mírný vliv A β oligomerů na vlastnosti synapsí



narůstající ukládání A β 42 oligomerů jako difúzních plaků



aktivace mikroglíí a astrocytů a s tím související zánětlivá odezva



změněná iontová homeostáze v neuronech; oxidační poškození



změněné aktivity proteinkináz a fosfatáz vedoucí k zámotkům (tangles)



rostoucí dysfunkce neuronů a synapsí; selektivní ztráta neuronů s následným deficitem neurotransmise



DEMENCE

A β - přímé poškození synapsí



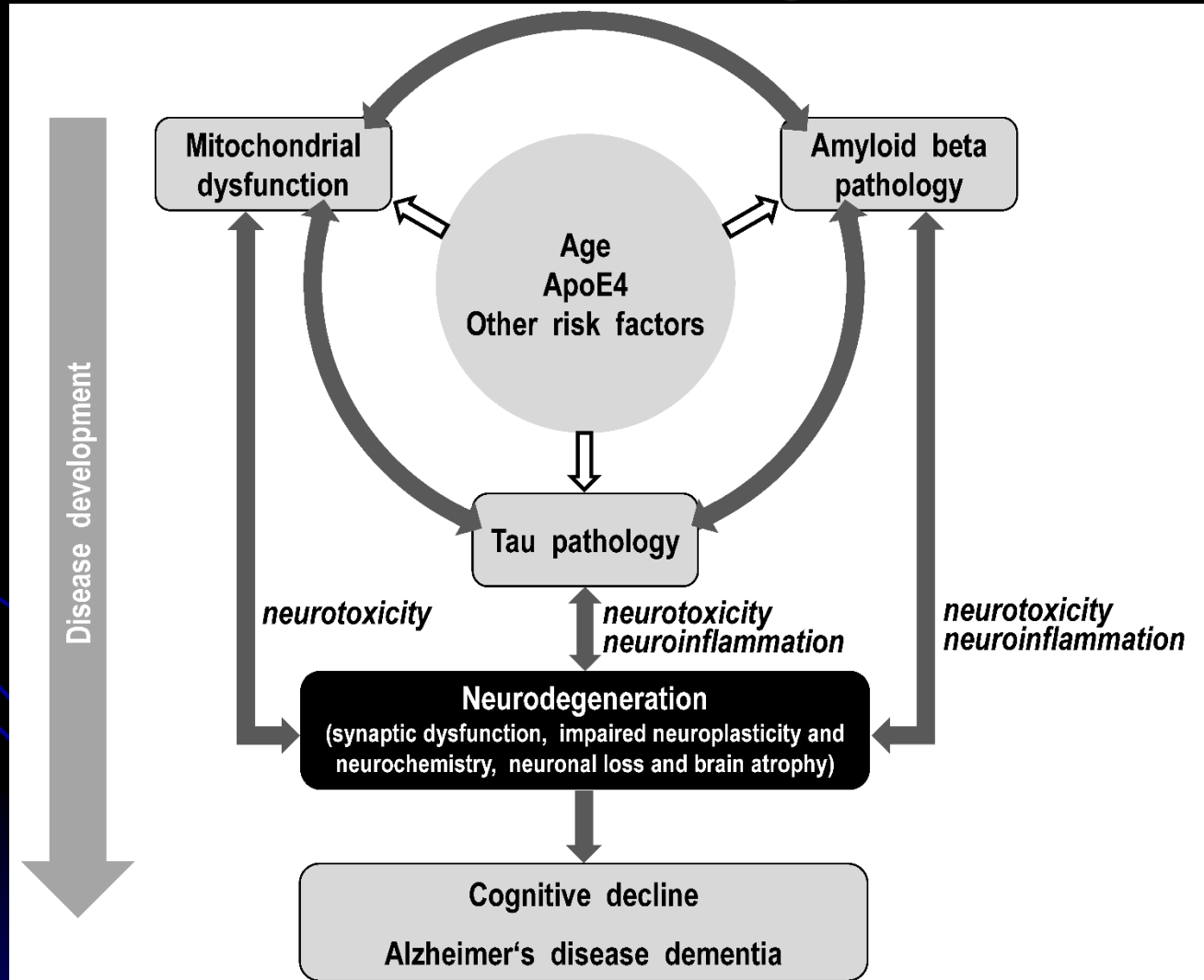
Amyloid β , tau proteiny a mitochondrie

- Podle amyloidní kaskádní hypotézy je hlavní příčinou AD nerovnováha v produkci a odstraňování $A\beta$ (Swerdlow et al., 2014).
- Jak $A\beta$, tak i tau patologie zeslabují mitochondriální funkce (OXPHOS, ROS, dynamika) a vedou k metabolickému poškození a oxidačnímu stresu při AD.
- **Mitochondriální kaskádní hypotéza** sporadické formy AD navrhuje, že mitochondriální dysfunkce vyvolávají AD, přičemž genetická výbava člověka určuje úroveň jeho mitochondriální aktivity a mitochondriální odolnosti. Mitochondriální kaskádní hypotéza vidí $A\beta$ jako marker stárnutí mozku a nikoli jako specifickou příčinu AD.

Mitochondriální hypotéza AD

- Mitochondriální kaskádní hypotéza sporadické AD předpokládá, že mitochondriální dysfunkce je primární ve vývoji AD. Propojení amyloidní a mitochondriální hypotézy je založeno na poškození mitochondriálního energetického metabolismu A β . Mitochondriální funkce mohou být ovlivněny také změnami koncentrací volného Ca²⁺ v cytosolu indukované A β , což může mít za následek otevírání přechodových pórů, inhibici produkce ATP, zvýšenou produkci ROS, dysregulaci neuronální vápníkové signalizace a konečně energetický deficit, uvolňování proapoptotických faktorů, a poškození neuronů.
- Primární příčinou AD však nemusí být pouze mitochondriální dysfunkce, ale také změny funkcí dalších upstream faktorů, jako je apolipoprotein E4 (ApoE4) a glykogensyntáza kináza 3 (GSK3), které mohou vyvolat patologii A β i tau.
- Mitochondriální toxicita oligomerů A β a akumulace A β v důsledku mitochondriální dysfunkce jsou klíčovým propojením mezi amyloidní a mitochondriální hypotézou.

Integrační amyloid-tau-mitochondriální hypotéza



Alzheimerova nemoc (AD)

- Podle současných hypotéz (amyloidové, tau a mitochondriální) může být primární specifickou příčinou vedoucí k poškození mozkových funkcí při AD toxicita rozpustných oligomerů A β (akumulovaných v důsledku nerovnováhy mezi produkcí, agregací a odstraňováním A β), toxicita rozpustných oligomerů tau a mitochondriální dysfunkce; tyto příčiny (spolu s řadou souvisejících signálních molekul jako Fyn kinázy, GSK-3 β , cyklin-dependentní kináza 5 a další) jsou cíli nově vyvíjených léčiv.
- Nová léčiva AD jsou hledána především v oblasti regulátorů signálních kaskád souvisejících:
 1. s A β (inhibicí tvorby toxických oligomerů A β , regulací produkce a proteolýzy APP, odstraňování A β z mozku, regulací signálních drah aktivovaných oligomery A β),
 2. se syntézou, fosforylací a agregací tau,
 3. s regulací mitochondriální biogeneze, transportu, dynamiky, funkce (kalciové homeostáze, oxidační fosforylace, oxidačního stresu, apoptózy) a aktivity signální cesty přežití PI3K-Akt a
 4. s neuroprotektivními účinky.

Děkuji za pozornost