

## American College of Neuro-Psychopharmacology (ACNP) 49th Annual Meeting

Cyril Höschl, Jiří Horáček, Martin Brunovský, Věra Valešová-Bubeníková  
Psychiatrické centrum Praha

V resortu Fontainebleau v Miami Beach na Floridě se ve dnech 5.-9. prosince 2010 konal již 49. výroční meeting Americké neuropsychofarmakologické koleje (ACNP). Jako každým rokem, i tentokrát byl mimořádně zdařilý a přinášel sdělení, která jako by odpovídala na všechny pochybnosti, jež v různých oblastech naší činnosti léčebné, diagnostické i badatelské sdílíme. Hned v úvodních přednáškách zaznělo přehledné sdělení **Nory Volkow** z National Institute of Drug Abuse (NIDA), jež nastínila další možný vývoj ve farmakologickém ovlivnění závislosti ať již cestou antagonistů kappa receptorů (JDTiG), fenobamem (antagonista mGlu receptoru), ovlivněním orexinového/hypokretinového systému, antagonismem  $\alpha\beta\gamma$  receptorů anebo antagonismem na dopaminergních D3 receptorech. Volkowová upozornila, že při závislosti na kokainu se up-regulují opiátové  $\mu$ -receptory, což je zároveň prediktor terapeutické odpovědi na léčebné intervence. Jedním z posledních objevů v této oblasti je zjištění, že expozice nikotinu v dětství zvyšuje vulnerabilitu na zneužívané látky v pozdějším věku. (Mimochodem Volkowová je pravnučka jednoho ze strůjců VŘSR, Lva Davidoviče Bronšteina, nazývaného Trockij, jenž byl 21.4.1940 zavražděn v Mexiku; hlavu mu roztránil cepínem jeho spolupracovník Ramón Río Mercader, jenž byl najat Stalinem. Volkowová se narodila v Mexiku roku 1966 a vyrůstala právě v domě, kde byl její pradědeček zavražděn. Nora v Mexico-City rovněž absolvovala lékařskou fakultu a poté odešla do USA, kde je nyní ředitelkou NIDA).

**Robert Langer** z Massachusetts Institute of Technology (MIT) ukázal ve své brilantní přednášce, jak je možné ovlivnit tumorogenezi farmakologickým ovlivněním angiogeneze. Rostoucí nádor totiž přitahuje aktivační faktory, jež podporují angiogenezi, a tak zajišťuje svou výživu, čímž se začarovaný kruh uzavírá. Do tohoto procesu se dá zasáhnout farmakologicky působky s anti-angiogenetickým účinkem, jež nakonec mohou vést k degradaci tumoru na jakýsi „spící nádor“. Tato nosná hypotéza vedla ke klinickému zavedení řady preparátů jako Avastin, Tarceva, Macugen, Nexavar, Revmid, Sutent, Lucentis, Torisel a další. Robert Langer jako prominentní chemik stál také při zrodu nanopeptidů a technologií s tím souvisejících, včetně technologie použité při výrobě Risperdal-Consty (mikrosféry). Ve své přednášce také připomněl, že řada významných objevů vzniká nejenom většinou v jiné souvislosti, ale často inspirována každodenní zkušeností v domácnosti; ukázal to na příkladu několika lékařských technologií (Tab. 1).

Tabulka 1- Inspirace každodenním životem při nalézání nových technologií medicíny

Lékařské užití	Inspirace	Materiál
umělé srdce	dámské kalhotky	polyuretan
dialýza	slupka na párku	acetát celulózy
cévní štěp	odívání	daron
prsní implantáty	lubrikant	silikon
atd.	výplň do matrací	polyuretan

Langer dále ukázal fascinující technologie polymerů, jež umožnila vyrobit vlákna, která se při určité teplotě, např. tělesné, stočí do spirály, což umožňuje vsunout do příslušné tělesné dutiny tenké rovné vlákno, které se tam na místě stočí do spirály, jež slouží jako např. cévní výztuž. Dále ukázal, jak podobné technologie mohou přispět v genetickém inženýrství k dopravě léků na místo, kde jsou žádány a šetření míst, kde by jejich užití mohlo být pro

organismus škodlivé. Jinými slovy tyto technologie umožňují zavádět postupně jiné než virové vektory, přičemž non-virové vektory jsou bezpečnější. Vytváření různých polymerových lešení spolu s pokročilým studiem kmenových buněk umožňuje vyrábět umělé orgány tak, jak to kdysi na 3. lékařské fakultě v telekonferenci ukazoval Joseph Vacanti, jenž vyrobil tímto inženýrstvím dětskou tracheu a použil ji skutečně jako implantát dítěti s vrozenou aplazií průdušnice.

**Joshua Roffman** (Harward) připomněl, že schizofrenii můžeme také nahlížet jako stav, ve kterém je narušena monitorace chyb (*impaired error monitoring*). To jsou funkce, jež jsou zajištěny dorsálním cingulem a podléhají genetické kontrole. Ukázal, že polymorfismus genu MTHFR (C677T) je na pozadí obleněné aktivace dorsálního předního cingula (dACC), a to jak u schizofrenních nemocných, tak u kontrol. Hlavním poselstvím přednášky byl poukaz na výkon exekutivních funkcí a jeho narušení jak v souvislosti s mutacemi, tak v souvislosti s rozvojem schizofrenního onemocnění.

**K. Luan Phan** (Michigan) ukázal, že sociální fobie je spojena s vyšší aktivací amygdaly, přičemž dochází k vzájemné aktivaci amygdaly na jedné straně a předního cingula, orbitofrontální kůry a mediální prefrontální kůry na straně druhé. Zatímco amygdala a lůžkové jádro striae terminalis odpovídají za výrobu úzkosti a strachu, orbitofrontální a mediální prefrontální kůra odpovídají za jeho kontrolu. Pacienti vykazují negativní konektivitu do dorsomediálního prefrontálního kortexu a dorsolaterálního prefrontálního kortexu a pozitivní konektivitu do orbitofrontální kůry. Mezi těmito dvěma konektivitami je u nemocných s úzkostnou poruchou negativní korelace.

**Shusuke Mumata** v úžasné přednášce ukázal, že expresi genu ovlivňuje především metylace, jež je mimochodem závislá na věku a pohlaví (vyšší u žen). Tím lze vysvětlit, že úroveň metylace s věkem klesá a exprese mnohých genů naopak s věkem stoupá. SNPs (Single Nucleotide Polymorfism) možná ovlivňují expresi genů tím, že mění metylaci DNA. Ukazuje se tedy, že ve složité hře genů a jejich expresi a obrazu ve fenotypu hrají roli nejenom vlivy prostředí (*licking and grooming* matek v pokusech Meaneyho a Szyfa a mikroorganismy jak upozornil Knight-viz níže), ale také polymorfismy genů, jež rovněž metylaci ovlivňují.

**Deepak Cyril d'Sousa** ukazoval, jak agonisté na glycinovém místě obracejí účinek antagonistů NMDA receptorů, což je poznatek důležitý nejenom pro formulaci glutamátergní hypotézy schizofrenie, ale také při vývoji možných nových léků. Např. ORG25935 je selektivním inhibítorem glycinového transportéru (GLYT1) a podán s ketaminem blokuje jeho účinek. V klinickém podání však pokles na škále PANSS nebyl přesvědčivý a není vyloučeno, že byl dán pouze poklesem hladiny ketaminu, který se zároveň pozoroval. Nicméně tato látka mj. také zkracuje reakční čas, což souvisí s účinkem na kognitivní funkce. Pokud jde o test výbavnosti slov, jeho výsledek byl paradoxně lepší po samotném ketaminu než po kombinaci ketaminu s ORG25935, což lze obtížně vysvětlit.

**Erick Hollander** ukázal, že k augmentaci účinku inhibitorů re-uptake serotoninu na obsedantně-kompulzivní poruchu lze použít ONDANSETRON, který moduluje obrat dopaminu v nc. accumbens. Mimochodem tato augmentace by mohla být klinicky žádoucí již proto, že minimálně 40 % nemocných s OCD na léčbu SRI neodpovídá.

**Cort A. Pedersen** vytáhl na světlo staré neuroendokrinní hypotézy a ukazoval, že oxytocin zlepšuje sociální kognici, a sociální kognice, jak známo, zahrnuje teorii mysli (Theory of Mind, porozumění jiným), emoční percepci a atribuci (pochopení úmyslu jiných). Oxytocin má také pro-sociální a antipsychotický účinek; v dvojité slepém, placebem kontrolovaném pokusu, o němž Pedersen referoval, se u schizofrenních pacientů všechno (posuzováno PANSS) prakticky zlepšilo, až na negativní příznaky.

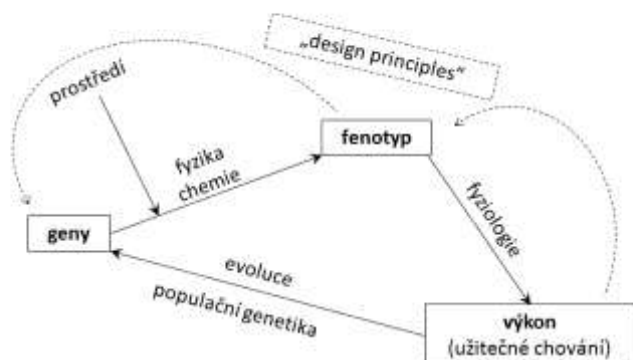
V souvislosti s neustále se vracející infekční teorií schizofrenie by nemělo zapadnout **Prasadovo** zjištění, že Valacyklovir zlepšuje klinické příznaky hodnocené na škále PANSS u schizofrenních nemocných infikovaných HSV1. Zlepšení se také zjistilo s využitím kognitivní baterie CNB.

Fascinující přednášku o symbióze a jiných formách soužití milionů mikrobů se savci včetně člověka přednesl **Rob Knight**. Připomněl pro neurovědce fascinující skutečnosti: dva náhodně vybraní lidé mají 99,9% genů identických, zatímco dvě náhodně vybrané *Escherichia coli* se mohou ve své genetické výbavě lišit až o 40 %. Zdá se tedy, že se neliší ani tak naše geny, jako spíše naši mikrobi. Epigenetická úprava našeho genetického kódu, resp. modifikace a modulace jeho exprese, není tedy dána pouze mechanismy jako je mateřská péče (licking and grooming), interakce genů v nekódujících oblastech apod., ale také působením mikroorganismů. Připomeňme, že taková *Toxoplasma gondii* se dostává do těla krysy eliminací pachů kočičí moči, z něhož má krysa jinak strach. Podobná kouzla probíhají zřejmě také v interakci mikrobů, zejména střevní flóry, s lidským organismem, přičemž jejich mechanismus zůstává mysteriem mimochodem též proto, že 99% těchto mikroorganismů nelze kultivovat a tedy studovat *in vitro* zvlášť. Z tohoto pohledu se zdá, že extrémní prostředí nejsou „outliers“, jsou pouze za naším horizontem. Důležitá pro interakci s lidským genomem je tedy neuvěřitelná mikrobiální variabilita lidské flóry.

V souvislosti s výše uvedeným je třeba také zmínit český objev **Jiřího Horáčka** (PCP) a spol., jenž spočívá ve zjištění, že atrofie mozkové kůry je nejnápadnější u schizofrenních nemocných, již jsou séropozitivní na toxoplazmózu. Jakoby schizofrenní mozky parazitovi „více chutnaly“. Nález je velice přesvědčivý, statisticky markantní a zazněl na letošní ACNP vlastně poprvé.

**George Loewenstein**, profesor ekonomie a psychologie v Chicagu, věnoval svou provokativní přednášku roli emocí v rozhodovacích procesech na populační úrovni včetně ekonomie. Hlavní myšlenkou sdělení bylo to, že v politice a ekonomii není doceněna role emocí. Přednáška byla dokumentována řadou originálních experimentů. Oživení v sále vyvolala například data dokazující, že ipsace dobrovolníků, jež probíhá paralelně s rozhodováním, vede k posunu ve prospěch větší ochoty riskovat.

**Arthur Lander** se věnoval biologickým systémům. Geneticky komplexní rysy nejsou vztaženy k jednomu genu (obr. 1).

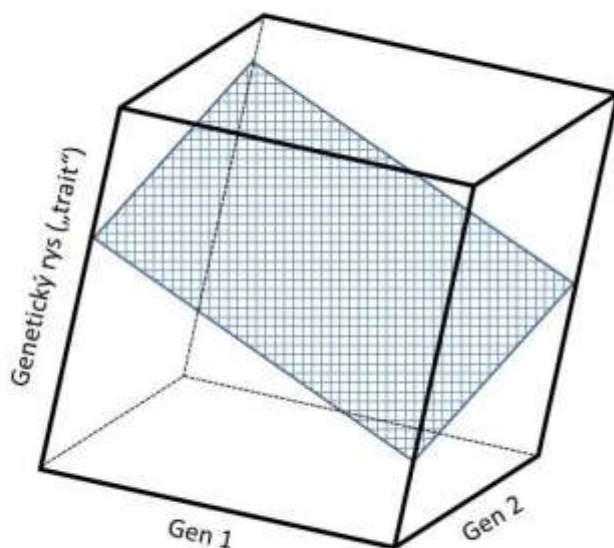


Obr. 1 Interakce genů a prostředí u geneticky komplexních rysů

GWAS (Genome-Wide Associated Study) ukazuje, že prediktivní síla genových alel je opravdu nízká. Je tady jakýsi „heritability gap“, který znamená, že vzácné alely nejsou GWAS vůbec zjištěny. Navíc se ukazuje, že geny interagují *neaditivně* daleko častěji, než se očekávalo (nicméně nejčastěji interagují aditivně). Zdá se, jako by evoluce upřednostnila aditivní interakci alel s tím, že tento způsob neustále tenduje k tomu být narušen neaditivní interakcí (viz obr. 2).

**Rene Hen** z Columbia neuroscience znovu upozornil na vztah neurogeneze v dospělém hipokampu a regulaci nálady a HPA dráhy (hypotalamus-hypofýza-nadledvinky). Zdůraznil, že behaviorální odpověď na antidepresiva přímo koreluje se zvýšením neurogeneze. Nicméně samotné zvýšení neurogeneze nemá antidepresivní účinek. V animálních studiích je zvýšení neurogeneze v dospělosti schopno blokovat chování indukované po podání kortikosteronu.

V sympoziu věnovaném Významu stresu/glukokortikoidů na glutamatergní systém se ukázalo, že akutní a chronický stres má na glutamatergní systém zcela opačný účinek. Zatímco akutní stres zvyšoval NMDA a AMPA proudy, chronický stres měl zcela opačný účinek. Se změnou glutamatergního systému souvisí i zlepšení pracovní paměti po akutním stresu (**Zhen Yan**). V přednášce **Geparda Sanacora** bylo zmíněno beta-laktamové antibiotikum (Cefriaxon) jako nové potencionální léčivo pro deprese. Toto antibiotikum zvyšuje uptake glutamátu, jenž je u depresivních onemocnění snížen. V poslední přednášce **Dr. Karasoreos** ukázal, jak účinné je porušení cirkadiálních rytmtů v modelu deprese.



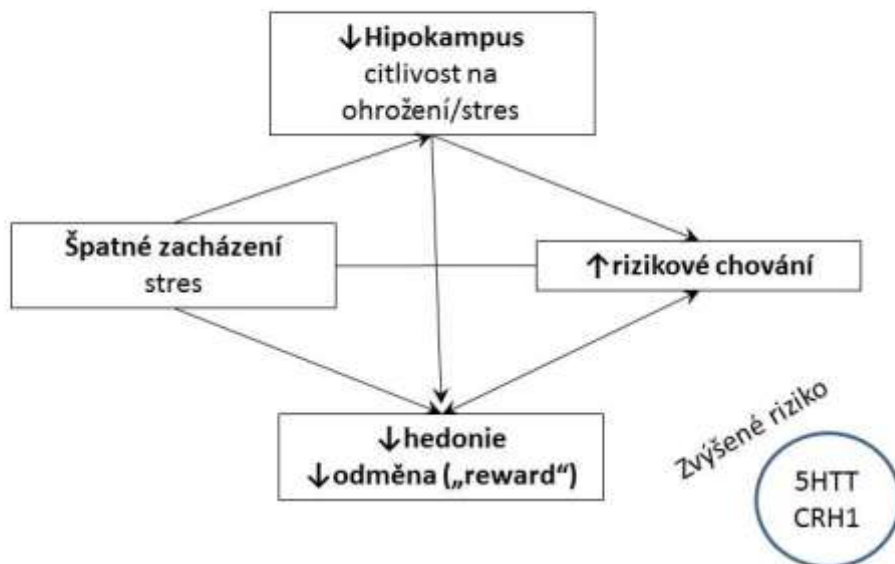
Obr. 2 Neaditivní genové interakce

**Anthony Grace** v sympoziu věnovaném stresu a rozvoji úzkosti a deprese upozornil, že stres je jednak noxou, jednak fyziologický a jednak psychologický fenomen. Stresové mechanismy mají jednak společné rysy a jednak specifické. Jedním z neurochemických korelátů stresu je vzestup dopaminu a aktivace ventrálního subikula, což vede ke zvýšení

aktivity v nc. accumbens. O složitosti těchto mechanismů, jež máme tendenci příliš zjednodušovat, svědčí např. to, že omezující stres (restrain) vede ke zvýšení reaktivity na dopaminovou aktivaci, zatímco chladový stres vede ke snížení dopaminové odezvy. Grace se spolupracovníky studovali také vliv vleklého mírného stresu (CMS) na snížení „drive“ vázaného na odměnu.

**Abraham Zangen** z Weissmanova institutu mj. připomněl, co CMS obnáší: stroboskop, bílý šum, klece zaplavené vodou, deprivaci jídla a pití, narušení cyklu světlo-tma, náklon klece apod. Toto zacházení vede u zvířat jednak k anhedonii a jednak k poklesu tvorby růstového faktoru BDNF. Jestliže se však aktivace *opakuje* v nc. accumbens a prefrontálním kortexu, vyvolává to antidepresivní účinek.

**Diego Pizzagalli** z Harvardu dokazoval, že nepřízeň osudu a špatné zacházení v dětství vedou k časnému nástupu deprese. Platí zde schéma stres → anhedonie → deprese. Stres přitom vyvolává akutně vyplavení dopaminu, zatímco chronicky jeho snížení a s tím související snížení aktivity systému odměny („reward system“). Schematicky jsou tyto vztahy znázorněny na obr. 3.

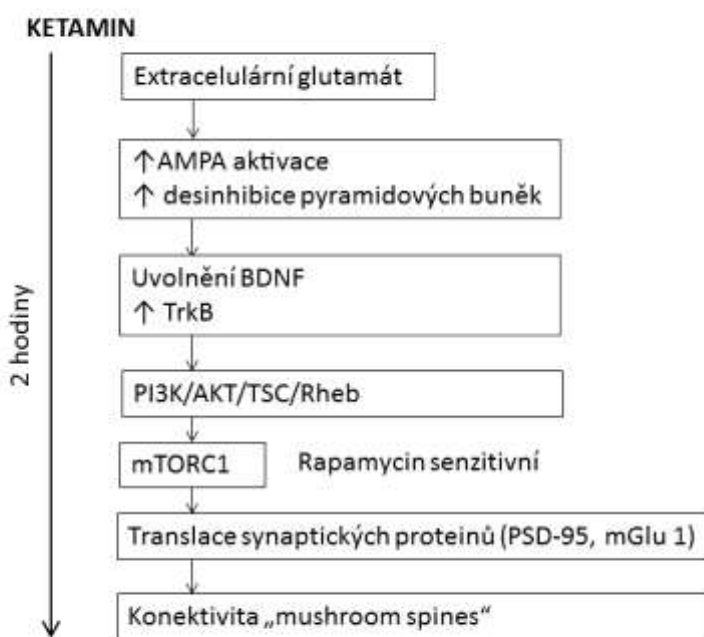


Obr. 3 Vztah zátěže, hipokampu a systému odměny

**George Aghajanian** z Yale v sympoziu nazvaném „mTOR signalling: at the crossroads of synaptic plasticity and brain disorders“ upozornil, že není jasné, zda v rychlém antidepresivním účinku ketaminu hraje nějakou roli BDNF. Proto **Li** a **Chen** a spoluautoři, mezi něž Aghajanian patří, tuto hypotézu testují. Jednorázová dávka ketaminu vede k rapidní proliferaci houbovitých trnů (mushroom spines, > 0,8 μm) a rovněž zvětšuje amplitudu i frekvenci EPSCs („Excitatory postsynaptic currents“, excitační postsynaptické proudy), vyvolaných hrcet (Hypocretin-1 receptor) ve stress senzitivních vláknech. Ketamin zvyšuje aktivaci genů časně fáze s následným zvýšením synaptických proteinů v mediálním prefrontálním kortexu (mPFC). Ketaminové zvýšení EPSCs chybí u myši s variantou BDNF

Met/Met. Z hlediska antidepresivního účinku ketaminu je zajímavé, že ketamin obrací apikální synaptický deficit způsobený CVS (chronickým nepředvídatelným stresem) v buňkách V. vrstvy. Ketaminem způsobená proliferace houbovitých trnů je v přímé souvislosti s antidepresivním účinkem. Naproti tomu Met/Met alela BDNF je v morfologii synaptických výběžků na pozadí deficitu podobného stresovému. Klíčovou roli v těchto mechanismech zřejmě hraje mTOR (Mamalian Target of Rapamycin), jak naznačuje schéma na obr. 4.

Klasik buněčně-molekulární hypotézy deprese, **Ronald Duman**, upozornil, že podání ketaminu zvyšuje obsah některých proteinů v prefrontálním kortexu. Pro zmíněnou klíčovou roli mTOR svědčí to, že antidepresivní a behaviorální účinku ketaminu jsou blokovány podáním rapamycinu. Tak efekt ketaminu na výsledek plavacího testu (FST) a „novelty suppressed feeding“ (NSF) je blokován rapamycinem. Podobně působí také látka Ro25-6981, což je antagonist glutamaterní podjednotky NR2B, která ovšem výsledek v FST a NSF zlepšuje. Z toho vyplývá, že se na obzoru objevují různé možnosti, jak farmakologicky do těchto dějů zasáhnout - ať už manipulací na úrovni podjednotky NR2B nebo na úrovni mGluR2 či ampakinů apod.



Obr. 4 Kaskáda působků po aplikaci ketaminu a její morfologický dopad

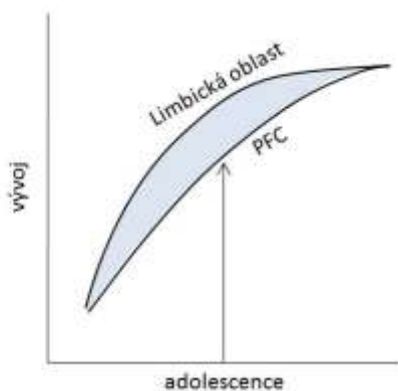
**Rick Richardson** (University of New South Wales, Austrálie) v sérii věnované úzkosti a depresi z vývojového hlediska upozornil, že zhruba 75% úzkostných poruch se vyvíjí už v dětství anebo v časně adolescenci. Studoval se svými spolupracovníky tento problém i v animálním modelu, a to tak, že zvířata byla podmiňována ke strachu v prostředí A a strach odezníval v prostředí B. Po nějaké době byla zvířata v prostředí B rovněž testována. To se odehrávalo jak v „dětství“ (tedy v postnatálním dni 16-18) a v dospělosti (tedy v postnatálním dni 23-25). Vždy po podmiňování a před extinkcí strachu byla zvířatům podávána farmaka za účelem sledování výsledku farmakologických manipulací na vymizení podmíněného chování. Takhle testovali např. účinek antagonistů NMDA receptorů (MK801) v porovnání s vehiculumem. Zatímco látka MK801 neměla bezprostřední efekt na procento

behaviorálního zamrznutí („freezing“), tak aplikace látky FG7142, která je GABA-ergním antagonistou, vedla ke znovuobjevení vymizelé úzkosti. Tyto manipulace nefungovaly u mláďat (16. – 20. den), ale fungují dospělých (23. a další postnatální den). Jde tedy zřejmě o dva „extinkční“ systémy. Strukturou důležitou pro udržení extinkce (a tedy absence úzkostného chování) je jak u zvířat, tak u lidí mediální prefrontální kůra (mPFC). Vývojový pohled na rozvoj úzkosti je nesmírně důležitý, protože zřejmě v extinkci naučeného strachu jsou během vývoje významné kvalitativní i kvantitativní rozdíly. Zdá se, že trauma může tyto modely („dětský“ a „dospělý“) mezi sebou přepínat (switchovat).

**Ned H. Kalin** z University ve Wisconsinu přednesl pokusy s extrémní behaviorální inhibicí jakožto časným markerem úzkosti a deprese. Extrémní behaviorální inhibicí se myslí právě ono „zamrznutí“, v angličtině freezing. Ten je spojen zároveň se zástavou vokalizací (řekli bychom, že živočich „zmlkne“ a „ztuhne“), se zvýšením kortizolu a zvýšením kortikotropin-releasing faktoru (CRF). Toto chování je do značné míry omezeno při lézích centrální amygdaly a orbitofrontální kůry. Naopak trvání „freezingu“ koreluje s aktivitou lůžkového jádra striae terminalis (BNST). Úzkostnost rovněž predikují aktivity amygdaly a hipokampu. Z genů se jako prediktory úzkostného temperamentu ukazují čím dál zřetelněji variace CRHR1 a NPYR1.

**Carl Schwartz** (Harvard) dokládal, že behaviorální inhibice koreluje s úzkostným temperamentem a je rizikem pro vznik fobií, jež mají až asi 70% heritabilitu (heritabilita neuroticismu je asi 50%). Tito rizikovní jedinci mají větší aktivaci amygdaly, jsou-li exponováni novým tvářím. Raný postnatální vývoj je přitom do určité míry paradoxní v tom, že vysoce reaktivní jedinci jsou „biasováni“ k tomu, aby byli inhibováni, zatímco málo reaktivní jsou „biasováni“ k tomu, aby byli desinhibováni.

**B.J. Cassey** z Cornellovy univerzity ukázala starou známou pravdu, že ve vývoji mozku předchází zrání limbického systému prefrontálnímu kortexu, což vede k tomu, že v adolescenci jsou maturovanější struktury zodpovědné za emoce oproti strukturám zodpovědným za jejich inhibici, což vede k mnohým behaviorálním důsledkům včetně rizikového chování (obr. 5). Ukazuje se, že SNPs genu pro nervový růstový faktor BDNF mají na extinkci úzkostného chování vliv. Extinkce je, zdá se, delší při polymorfismu Val66Val v porovnání s polymorfismem Met66Met.



Obr. 5 Nerovnoměrný vývoj prefrontální kůry (PFC) a podkoří v adolescenci

V sympoziu věnovaném signálním drahám dopaminových a serotoninových receptorů **Marc G. Caron** (Duke University, Durham, NC, USA) věnoval pozornost především  $\beta$ -arrestinu a upozornil, že signalizace cestou  $\beta$ -arrestin dependentních 7 transmembránových receptorů souvisí s:

- degradací druhotných posílů cAMP a DAG,
- aktivací ligáz ubiquitinu,
- regulací transkripčních faktorů,
- regulací proteosyntézy,
- distribucí cytoskeletálních proteinů,
- signalizací morfogenu,
- sekrecí PTH a regulací kalciové homeostázy,
- odpovědi zprostředkovanou chemokiny,
- vedlejšími účinky (kožní zarudnutí – skin flushing),
- antilipolytického působku niacinu,
- apod.

Caron připomněl, že jsou v podstatě 4 dopaminergní systémy, a to nigro-striatální (souvisí s parkinsonismem), mezolimbický (souvisí s emocemi), mezokortikální/nc. accumbens (souvisí s kognitivními funkcemi a systémem odměny – reward) a tubero-hypofyzární (souvisí s výdejem a řízením hormonů). Klinický účinek antipsychotik přitom koreluje s antagonismem na signálních drahách D2R/  $\beta$ ARR2/AKT.

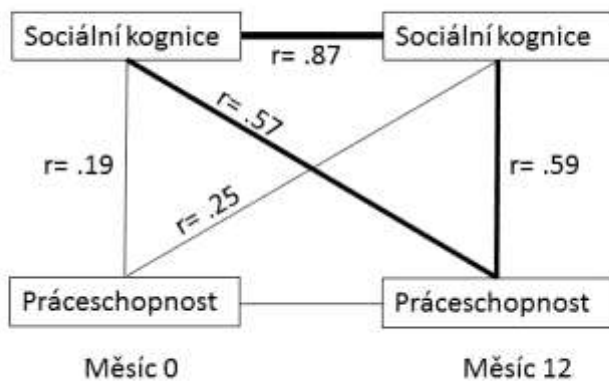
**Laura M. Bohn** (Florida) ve velmi komplikované teoretické přednášce ukázala, v čem spočívá funkční selektivita endogenních tryptaminů na serotoninových 5HT2A receptorech. Jinými slovy, jak je možné, že na jednom a téže receptoru mají různé látky různé účinky. Jde převážně o tzv. „head twitchers“, což jsou halucinogeny. Knock-outováním pokusných zvířat pro serotoninový 5HT2A receptor je jejich účinek blokován. Zdá se, že serotonin potřebuje arrestin k internalizaci 5HT2AR. Serotonin užívá jak signální dráhu zprostředkovanou G proteinem a fosfolipázou C (PLC), tak dráhu zprostředkovanou  $\beta$ -arrestinem. V kůře serotonin indukuje signalizaci cestou  $\beta$ ARR-SRC & AKT, kdežto 5-MeO-DMT nikoli.

**Naragajan Valdehiová** z Beckman Research Institute, City of Hope (California) předvedla neuvěřitelnou ekvilibristiku v oblasti výpočetní predikce krystalických struktur receptorů a jejich různých konformací, což by mohlo vést ke generování nových terapeutických modalit. Připomněla, že *agonista* vyvolává na receptoru maximální aktivaci (a konformaci receptorové struktury), *parciální agonista* aktivuje submaximálně, neutrální *antagonista* nemá žádný efekt a *inverzní agonista* dokonce snižuje bazální aktivitu receptoru. Celému sdělení bylo z hlediska klinika lze rozumět i tak, že jednotlivé přenašeče stabilizují receptory do jiného tvaru, což má za následek jejich jinou vnitřní aktivitu.

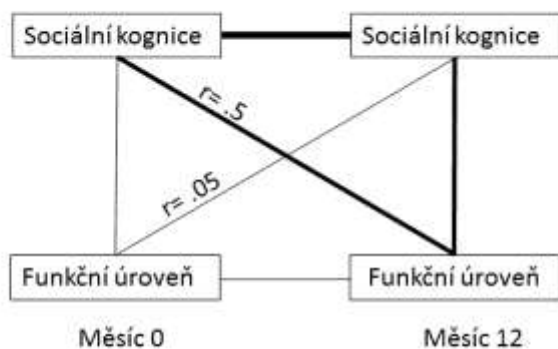
Vynikající symposium bylo věnováno sociální kognici a sociálním neurovědám u schizofrenie. **William Horan** (UCLA) upozornil, že Theory of Mind a vnímání emocí jsou velice relevantní k funkčnímu postižení, ačkoliv s příznaky příliš nekorelují. Souvisejí s výústěním onemocnění daleko víc než non-sociální kognice. K jejich mapování slouží Mayer-Salovey-Caruso test emoční inteligence (MSCEIT), „Relationships Across Domains“ (RAD) a The Awareness of Social Inference Test (TASIT). MSCEIT zahrnuje *identifikaci emocí, facilitaci a porozumění a zvládání emocí*. RAD zahrnuje *vzájemné sdílení (communal sharing), hierarchizaci autorit (authority ranking), přiřazování rovností (equality matching) a „cenotvorbu“ (market pricing)*. TASIT „měří“ cosi jako „theory of mind“. Příklad: *John: „Představ si, že jsem na parkovišti odřel šéfovi auto“. Paul: „To bude mít velikou radost. Určitě Tě povýší“.* *Otázky typu: Myslí to Paul s Johnem opravdu dobře? Apod.* Všechny tyto testy vycházejí u schizofrenních nemocných výrazně hůře než u kontrol. Jestliže se měří před léčbou a po ní a porovnávají s psychopatologií a s funkčním postižením, pak se ukazuje, že



sociální kognice na počátku koreluje nejvíce s fungováním na konci sledovaného období (obr. 6 a 7). Výchozí sociální kognice tedy predikuje vyústění choroby za 12 měsíců.



Obr. 6 Predikční hodnota sociální kognice pro vyústění schizofrenie (práce)



Obr. 7 Predikční hodnota sociální kognice pro vyústění schizofrenie (funkční úroveň)

**Stephan F. Taylor** (University of Michigan) připomněl, že úzkostné poruchy se u schizofrenie vyskytují ve 30-40%. Jsou léčeny adjuvantními SSRI, benzodiazepiny, rTMS apod. Tzv. home movies study ukázala, že děti – budoucí schizofrenici vykazovaly více negativních emocí oproti kontrolám. Negativní emoce predikují špatné vyústění choroby. Zvýšený regionální krevní průtok po ketaminu koreluje s psychotickými příznaky. U schizofrenních nemocných je zvýšená aktivace mPFC v odpovědi na negativní podněty.

**Ruben C. Gur** (Pensylvánie) zdůraznil zásadní význam prosodie pro porozumění emocím a pro jejich měření. Na rozsáhlém vzorku testovaných osob, jež byly exponovány výrazům tváře (*šťastný, smutný, zlostný, vyděšený a bez emoce*) ukázal, že nejlepší „výkon“ v rozpoznání emoce mají lidé mezi 25-34 roky věku, pak klesá (viz stařecké „naletění podvodníkům“ či politikům). Přitom ženy jsou v této úloze v průměru lepší než muži. Výkon také jasně klesá ve směru kontroly > vzdálenější příbuzní pacientů se schizofrenií > příbuzní 1. řádu > schizofrenní nemocní. Posledně jmenovaní mají v rozpoznávání emocí zmatek. Postižení jakoby vynakládají více úsilí a mají aktivovanu amygdalu a vizuální kůru.

Celá dvě symposia byla na kongresu věnována *habenule*, malému jádru v oblasti epitalamu. Sdělení se zaměřila především na roli habenuly u závislostí a u motivace obecně. Vliv habenuly na motivaci a emotivitu je vysvětlován dopaminergními projekcemi z habenuly do ventrálního tegmentu a Subst. nigra. V tomto kontextu pak bylo klinicky vysoce relevantní sdělení **Fritze A. Henna**, který prezentoval přesvědčivá data o terapeutické antidepressivní účinnosti hluboké mozkové stimulace u inhibovaných depresí právě v oblasti habenuly.

**Robert Schwarcz** ve svém sdělení zmapoval kynureninovou metabolickou cestu tryptofanu s ohledem na roli kynureninové kyseliny v patofyziologii schizofrenie. Kynureninová kyselina je antagonistka NMDA a nikotinových receptorů a může být zodpovědná za kognitivní deficit u nemocných schizofrenií.

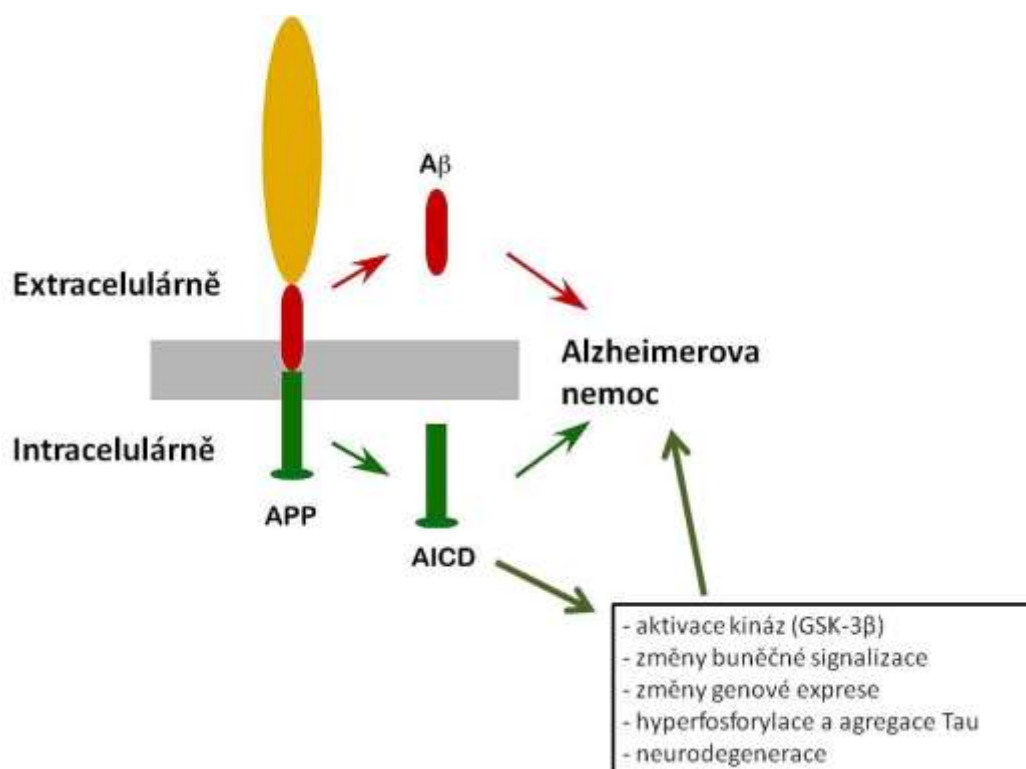
**Andrew H. Miller** hovořil o tom, že periferní aktivace interferonu alfa aktivuje kynureninovou cestu a zvyšuje koncentrace kynureninu v mozkomíšním moku. Hladina metabolitů kynureninu pak koreluje s depresí.

**Andrew G. Horti** a **Dean F. Wong** z Johns Hopkins University prezentovali dva nové ligandy pro PET, jež se váží na CB1 a CB2 kanabinoidní receptory, a současně přinesli předběžné výsledky v klinické populaci. Pilotní data těchto autorů potvrdila, že ligand CB1 receptorů [11C]OMAR se váže v bazálních gangliích a kortexu. U schizofrenie (N=9) je pak vyšší vazba tohoto ligandu, která svědčí pro zvýšenou distribuci CB1 receptorů u nemocných.

Problematika Alzheimerovy nemoci (AD) nebyla ponechána stranou ani v rámci letošní konference. Jedno ze zajímavých symposií podalo pohled na patogenезi této choroby, který sahá mnohem dál za amyloidovou hypotézu, a zdůrazňuje jiné mechanismy, jež mohou působit počátek neurodegenerativní kaskády u této nemoci. **Ralph A. Nixon** (ředitel Silberstein Institute and the Center of Excellence on Brain Aging, New York) ukázal ve své zajímavé přednášce na důležitost buněčného lysozomálního systému a procesů autofagocytózy, které jsou životně důležitou cestou pro degradaci normálních i patologicky agregovaných proteinů, zejména při stresu nebo poranění. Nedávné výzkumy jeho týmu ukazují, že beta amyloid (A $\beta$ ) je vytvářen z amyloidového prekurzorového proteinu (APP) v průběhu autofagocytárního obratu organel bohatých na APP a za normálních okolností je pak degradován lysozomy. Uvnitř neuronů jsou autofagozomy a endozomy aktivně formovány zejména v synapsích a neuronových výběžcích, nicméně efektivní clearance těchto organel vyžaduje jejich zpětný transport do těla nervové buňky, kde je soustředěna většina lysozomů. U AD je zrání autofagolysozomů a jejich zpětný transport narušen, což vede k masivnímu

hromadění meziproduktů "autofagocytózy" (autofagické vakuoly), k edému dystrofických neuritů a k jejich degeneraci. Kombinace zvýšené autofagocytózy a narušeného odbourání autofagických vakuol vytváří podmínky vedoucí k akumulaci A $\beta$  u AD. Podporují to i nálezy toho, že presenilin 1 (jehož mutace vede k jedné z časných forem AD) je esenciálním proteinem pro lyzozomální proteolýzu a procesy autofagocytózy. Endosomálně-lyzozomální deficit je navíc u AD přítomen daleko dříve než depozita A $\beta$  a úprava tohoto deficitu u myších modelů AD vykazovala terapeutické působení.

**Sanjay W. Pimplikar** (Department of Neurosciences, Lerner Research Institute, Cleveland) ve své přednášce uvedl, že amyloidový prekurzorový protein hraje klíčovou roli v patogenezi AD a jeho zpracování generuje mnoho peptidů, včetně A $\beta$ , u kterého se obecně věří, že je primární příčinou AD. Nicméně stále narůstá množství důkazů o tom, že k patogenezi AD přispívají i non-amyloidní mechanismy. Proteolytické zpracování APP, které generuje peptidy A $\beta$  uvolňuje také do cytoplasmy intracelulární doménu APP (APP Intracellular Domain, AICD). Tým dr. Pimplikara ve svých výzkumech prokázal, že AICD může vést k mnoha škodlivým procesům včetně změněné buněčné signalizace, genové exprese, intracelulární aktivace řady kináz (včetně GSK-3 $\beta$ ) a buněčné smrti. Nedávno také prokázal, že AICD transgenní myši vykazují většinu hlavních rysů AD, jako je hyperfosforylace a agregace tau proteinů, EEG změny, paměťový deficit a neurodegenerace. Společně s důkazy zvýšených hladin AICD v mozku zemřelých pacientů s AD tyto nálezy naznačují, že kromě A $\beta$  přispívá značnou mírou k patologii AD i AICD (obr. 8).



Obr. 8. Schéma degradace amyloidového prekurzorového proteinu (APP) s tvorbou extracelulárního beta amyloidu (A $\beta$ ) a APP intracelulární domény (AICD).

Úžasnou přednášku podal **Allen D. Roses** (dřívější Senior Vice President v GlaxoSmithKline, dnes zakladatel a president společností jako Cabernet Pharmaceuticals, Shiraz Pharma a Zinfandel Pharma – mimochodem všechno názvy vinných odrůd), jenž se během své dlouholeté profesionální kariéry zabýval aplikací genetických strategií pro nalezení susceptibilních genů u řady neuropsychiatrických nemocí, farmakogenetickou strategií, její implementací a integrací genetiky do medicínského výzkumu a vývoje. Dr. Roses byl také jedním z prvních klinických neurologů, jenž aplikoval molekulárně-genetické strategie u neurologických chorob a hrál roli při identifikaci chromozomálních lokalizací genů podílejících se na více než 15 různých nemocí, včetně několika svalových dystrofií a amyotrofické laterální sklerózy. Byl to také on, kdo vedl tým jenž identifikoval apolipoprotein E jako hlavní rizikový genetický faktor u běžné Alzheimerovy nemoci s pozdním začátkem. Dr. Roses se však ve své přednášce soustředil na jiný (a zdá se mnohem výraznější) genetický rizikový faktor AD a to poly-T polymorfismus genu TOMM40, který kóduje protein lokalizovaný ve vnější mitochondriální membráně (translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog) a který slouží jako kanál umožňující transport jiných proteinů do nitra mitochondrií. Je zajímavé, že gen pro tento protein leží těsně vedle genu pro apolipoprotein E (tj. na chromozomu 19) a jeho polymorfismus (rs10524523) rozhoduje o věku, ve kterém AD nastoupí – čím delší je poly-T repetice TOMM40, tím časnější je nástup nemoci. Kromě těchto již publikovaných výsledků ukázal dr. Roses také nejnovější data z longitudinálního sledování, jež ukazují, že varianta poly-T repetice (short – long – very long) genu pro TOMM40 rozhoduje nejenom o věku nástupu AD, ale koreluje také s objemem hippokampu u zdravých subjektů v různém věkovém období života!

V dalším sympoziu věnovaném novinkám v diagnostice a budoucí léčbě AD pak zaznělo několik spíše skeptických sdělení, poukazujících na obtíže a neúspěchy nových léčebných přístupů k AD – např. ukončení III. fáze klinického zkoušení inhibitoru gama-sekretázy (semagacestat) z důvodů neúčinnosti a většího výskytu nežádoucích účinků, jež bylo oficiálně oznámeno v srpnu letošního roku f. Eli Lilly, dále negativní výsledky a ukončení III. fáze klinického zkoušení latrepirdinu (Dimebon) v rámci předběžné analýzy 6-měsíčního podávání pacientům s mírnou až středně těžkou AD (Pfizer, březen 2010), ukončení klinického zkoušení rosiglitazonu jako add-on medikace u mírné až středně těžké AD (GlaxoSmith Kline), potíže a nárůst nežádoucích účinků (kupř. edému mozku) při klinickém zkoušení monoklonálních protilátek proti beta amyloidu (několik farmaceutických firem) atd. Zdá-se tedy, že i přes obrovské pokroky v základním výzkumu AD a identifikaci klíčových patofyziologických mechanismů této nemoci, zůstává zde stále mnoho nejasných faktorů a okolností, jež znesnadňují a prodlužují efektivní translační postup směrem k účinné léčbě AD. Celkově lze shrnout, že tak jako každým rokem i letos patřila konference ACNP k tomu nejlepšímu, co si lze v oblasti psychofarmakologie na této planetě vyslechnout.

Prof.MUDr. Cyril Höschl, DrSc.  
PCP, Ústavní 91  
181 03 Praha 8  
[www.hoschl.cz](http://www.hoschl.cz)