

Genetická a funkční studie NMDA receptorů se zaměřením na možnou diagnostiku a léčbu schizofrenie

NV15-29370A

Řešitel: prof. MUDr. Ladislav Vyklický, Ph.D., DrSc.

Příjemce: Fyziologický ústav AV ČR, v. v. i.

Spolupříjemce: Národní ústav duševního zdraví; Ústav organické chemie a biochemie AV ČR, v. v. i.

Spolupracovníci: RNDr. Aleš Balík, Ph.D.; prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.; RNDr. Eva Kudová, Ph.D

Cílem projektu bylo rozšířit znalosti o vzniku a vývoji schizofrenie a současně přispět k hledání účinných látek modulujících glutamátovou řízenou excitační signalizaci, jejíž nedostatečnost je spojována se vznikem schizofrenie. U vybrané skupiny pacientů trpících schizofrenií se řešitelský tým zaměřil na hledání potenciálních biologických markerů pro včasnou diagnostiku schizofrenie. Cílem provedené analýzy genů pro excitační signalizaci bylo napomoci k hledání rizikových faktorů studovaného onemocnění. Důležitým záměrem byla také provedená farmakologická analýza geneticky pozměněných NMDA receptorů a rozsáhlé testování nově připravených neurosteroidních látek vykazujících možný terapeutický účinek pro léčbu neuropsychiatrických onemocnění.

Schizofrenie (SCH) je neuropsychiatrické onemocnění s vážným dopadem na život pacienta, ale i s výrazným negativním socioekonomickým vlivem na jeho rodinu. Jedná se o geneticky podmíněné onemocnění, k jehož vzniku a rozvoji přispívají změny mnoha genů a také spolupůsobí různé faktory okolního prostředí. Na základě farmakologie a pozdějších genetických studií byla jako jedna z hlavních příčin vzniku SCH označena hypofunkce excitační glutamátové signalizace, kde hlavní roli hrají NMDA receptory. Cílem projektu bylo hledání možných specifických změn v genech proteinů zúčastněných v excitační signalizaci včetně NMDA receptorů, propojení těchto dat s klinickými parametry naměřenými u pacientů a zejména pak funkční a farmakologická analýza NMDA receptorů pomocí pozitivně působících neurosteroidů, tedy látek s možným terapeutickým účinkem pro léčbu neuropsychiatrických onemocnění. Provedená genetická analýza potvrdila vyšší míru změn v genech pacientů oproti zdravým kontrolám, avšak neukázala jednoznačně na specifické genetické variace v genech proteinů zúčastněných v excitačním přenosu, jejichž přítomnost by šla označit jako průkazný rizikový faktor. Přesto skupina pacientů zatížená nejvyšší mírou genetických změn vykazovala průkazné změny v objemu šedé hmoty, ve strukturách mozku spojovaných s projevy SCH. Souvislost SCH se sníženou aktivitou na NMDA receptoru závislé signalizace podporuje všeobecnou snahu o vývoj a testování pozitivně působících modulátorů NMDA receptorů, které by normalizovaly dysregulovaný excitační přenos. Takovou skupinou látek jsou pozitivně působící neurosteroidy, jejichž deriváty řešitelé syntetizovali a jejichž účinek následně testovali na přirozených i mutovaných NMDA receptorech. Byla připravena skupina stabilních a netoxických látek, které posilují aktivitu NMDA receptorů a to i takových, jejichž funkce byla narušena přítomností mutace, která byla identifikována u některého z neuropsychiatrických onemocnění. Řešením tohoto projektu došlo k rozšíření znalostí o genetických změnách u pacientů trpících SCH a zároveň byly připraveny kandidátní molekuly,

jejichž další vývoj a testování by mohl přispět ke zlepšení účinné léčby a zkvalitnění života pacientů.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2019