

# VYBRANÉ GENETICKÉ PARAMETRY V ETIOPATOGENEZI DEPRESIVNÍ PORUCHY A ALZHEIMEROVY CHOROBY

souborný článek

Eva Kitzlerová<sup>1</sup>  
Zdeněk Fišar<sup>1</sup>  
Jiří Raboch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,  
Praha

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Eva Kitzlerová, Ph.D.  
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN  
Ke Karlovu 11  
128 02 Praha 2  
e-mail: ekitzlerova@centrum.cz

Práce byla podpořena grantem  
PRVOUK – P26/LF1/4 a projektem  
MZ-ČR-RVO VFN 64165.

## SOUHRN

**Kitzlerová E, Fišar Z, Raboch J. Vybrané genetické parametry v etiopatogenezi depresivní poruchy a Alzheimerovy choroby**

Při poruchách nálady a neurodegenerativních chorobách nebyly identifikovány geny s přímým patogenetickým vlivem, ale existuje významný genetický podíl pro vznik jak depresivní poruchy, tak Alzheimerovy choroby. Deprese je rizikový faktor, prodrom a doprovodný symptom Alzheimerovy choroby. Mezi geny spojené s rizikem vzniku depresivní poruchy patří *SLC64A* pro serotoninový transportér (5-HTT), *HTR2A* pro serotoninový receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>), *TPH2* pro neuronální tryptofanhydroxylázu 2, *MAOA* pro monoaminoxidázu A, *COMT* pro katechol-O-metyltransferázu, *BDNF* pro mozkový neurotrofický faktor, *APOE* pro apolipoprotein E (ApoE) a další. Hlavním genetickým rizikovým faktorem Alzheimerovy choroby s pozdním nástupem je výskyt ε4-alely *APOE*. Předložený text přináší přehled faktů o vybraných zkoumaných genetických parametrech a jejich úloze v etiopatogenezi poruch nálady a neurodegenerativních chorob.

**Klíčová slova:** genetika, depresivní porucha, Alzheimerova choroba.

## SUMMARY

**Kitzlerová E, Fišar Z, Raboch J. Selected genetic parameters in the etiopathogenesis of depressive disorder and Alzheimer's disease**

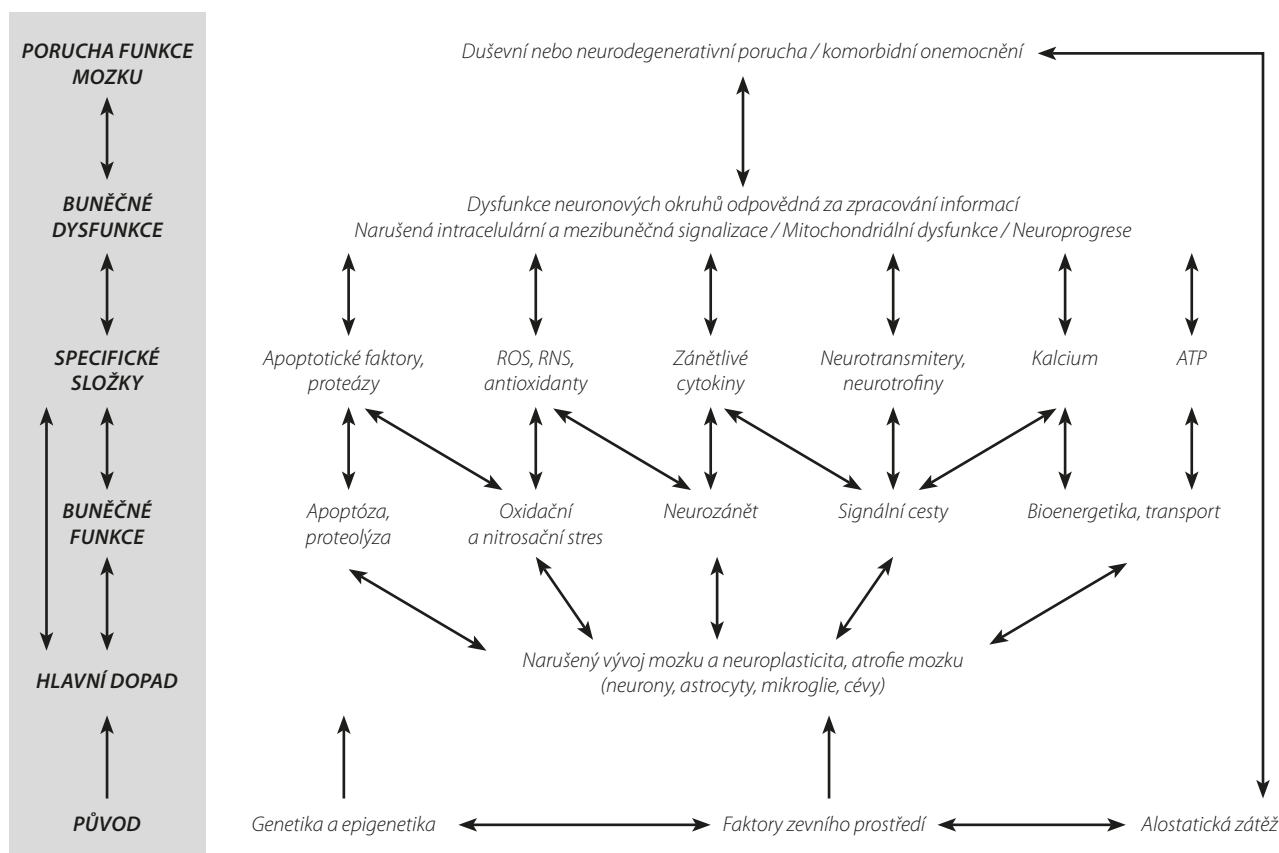
Genes have not been identified in mood disorders and neurodegenerative diseases with a direct pathogenetic effect, but the impact of genetic factors is very important in both disorders. Depression is a risk factor, prodromal and also the accompanying symptom of Alzheimer's disease. Genes associated with depression are *SLC64A* for serotonin transporter (5-HTT), *HTR2A* for serotonin receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>), *TPH2* for neuronal tryptophanhydroxylase 2, *MAOA* for monoamine oxidase A, *COMT* for catechol-O-methyltransferase, *BDNF* for brain-derived neurotrophic factor, *APOE* for apolipoprotein E (ApoE) etc. The main genetic risk factor for the development of Alzheimer's disease with the late onset is ε4-allele of *APOE*. This review brings the summary of facts about selected examined genetic parameters and their roles in the etiopathogenesis of affective disorders and neurodegenerative disorders.

**Key words:** genetics, depressive disorder, Alzheimer's disease.

## ÚVOD

Etiologie duševních poruch je komplexní. Obecně se na ní podílejí faktory genetické a vlivy zevního prostředí. Rozlišuje se korelace genů a prostředí, kdy genetické vlivy určují, zda je subjekt danému prostředí vystaven, a interakce genů a prostředí, kdy geny určují náchylnost jedince k vlivům zevního prostředí<sup>1</sup> a zevní vlivy způsobují epigenetické změny. Na etiopatogenezi některých duševních chorob, jako např. u deprese, demence či schizofrenie, se podílejí faktory genetické, epigenetické (metylace DNA, acetylace histonů), vlivy prostředí (např. těžké kovy, toxiny, kouření cigaret, dieta, cvičení aj.) a další proměnné (demografické – věk, pohlaví, porodní komplikace, zneužívání v dětství, úrazy hlavy či stresující životní události).<sup>2</sup> Jen vzácně je příčina duševní nemoci jednoduchá (obr. 1). Při poruchách nálady a neurodegenerativních chorobách nebyly identifikovány geny s přímým patogenetickým vlivem. Deprese je rizikový faktor, prodrom a doprovodný symptom Alzheimerovy choroby.<sup>3</sup> O míře hereditability (vlivu genetických faktorů na přítomnost či nepřítomnost duševního onemocnění) informuje tzv. Holzingerův index. Pokud by duševní porucha byla podmíněna výhradně geneticky a faktory prostředí by neměly žádný vliv, hereditabilita by byla rovna jedné. Poruchy nálady mají např. hereditabilitu v rozmezí 0,4–0,6, demence 0,4–0,7, schizofrenie 0,6–0,8.<sup>4</sup>

Model depresivní poruchy zahrnuje faktory genetické a faktory vnějšího prostředí v průběhu života a naznačuje tak heterogenní etiologii depresivní poruchy. Vlivy vnějšího prostředí v raném věku ovlivňují adaptibilitu genomu vůči faktorům vnějšího prostředí v pozdějším věku. Zatímco samotná diagnóza depresivní poruchy je slabým prediktorem responze na specifickou léčbu, podtypy podle etiologie mohou pomoci ve výběru mezi léčebnými možnostmi. Tato hypotéza byla navržena s ohledem na responzi jednotlivých, etiologických podtypů deprese k psychologické léčbě či antidepresivní léčbě.<sup>5</sup> Rané zkušenosti s rodičovskou péčí nebo jejím odmítnutím mají vliv na rozvoj depresivní poruchy v dospělosti.<sup>6</sup> Tyto sociální faktory ale nevysvětlují větší rozdíly v riziku vzniku deprese mezi monozygotními a dizygotními dvojčaty.<sup>7,8</sup> Byla nalezena specifická interakce mezi funkčním polymorfismem v genu pro serotoninový transportér (5-HTTLPR) a stresujícími životními událostmi. Abúzus v dětství a stresové životní události byly asociovány s vysokým rizikem rozvoje depresivní poruchy u osob s krátkými alelami, ale měly malý vliv na rozvoj deprese u homozygotů s dlouhými alelami.<sup>9</sup> Obdobně i u dalších neurodegenerativních chorob nebyly dosud jasně a jednoznačně identifikovány specifické geny podílející se na rozvoji psychopatologie.<sup>10–12</sup> Obecně, kandidátními geny jsou zejména geny pro neurotransmitterové receptory, jejichž polymorfismy následně ovlivňují funkci a aktivitu proteinů, které



Obr. 1. Faktory ovlivňující vznik a vývoj duševních a neurodegenerativních poruch

Pozn.: Duševní a neurodegenerativní poruchy jsou charakterizovány vícenásobnými asociacemi mezi narušenou neuroplasticitou nebo vývojem mozku, způsobenými genetickými, epigenetickými a environmentálními faktory, a dysfunkcemi v signálních cestách apoptotických, imunitních-prozánětlivých, neurotransmitterových, neurotrofních a kalciových, oxidačním a nitrosačním stresem a narušenou buněčnou bioenergetikou a transportem.

se různým způsobem podílejí na stavbě a funkci nervové soustavy.

S etiologií mnoha psychiatrických onemocnění jsou často mimo jiné spojovány poruchy serotonergní neurotransmise.<sup>13</sup> Serotonin se v centrálním nervovém systému účastní především procesů, které se podílejí na vzniku, rozvoji a modulaci nálad. Jeho nedostatek je spojován nejčastěji s depresí a může vést také až k podrážděnosti a zvýšené agresivitě.<sup>14</sup> Změny v metabolismu serotoninu jsou pravděpodobně odpovědné za řadu psychických poruch nebo jejich symptomů. Potenciace serotonergního systému v mozku ovlivňuje též významně kognitivní procesy, resp. kognitivní flexibilitu.<sup>14,15</sup> Serotonin má významný vliv i mimo centrální nervový systém v celé řadě dalších fyziologických procesů. Ovlivňuje např. svalový tonus, podporuje kontrakce hladkého svalstva a krevní srážlivost, proto řada psychických poruch souvisejících s poruchami serotoninového transportu může být přímo spojena s interními a kardiologickými poruchami.<sup>14</sup>

U Alzheimerovy choroby nejsou vlastní příčiny této závažné choroby stále zcela jasné kromě 1–5% případů s rozpoznávanými genetickými rozdíly. Jisté je, že jde o chorobu multifaktoriální, na jejímž vzniku se podílí řada faktorů (obecně faktorů dědičných i nedědičných). Choroba postihuje muže i ženy stejně často, celkově může být více pacientů ženského pohlaví, neboť jedním z rizikových faktorů Alzheimerovy choroby je i věk a právě ženy se průměrně dožívají vyššího věku než muži. Z nedědičných faktorů se dále uvádí například obezita, hypertenze, některé infekce a cévní faktory. Z genetických faktorů se nejčastěji uvádí mutace ve čtyřech hlavních genech: *APP* (kódující amyloidový prekurzorový protein; 21q21.2–21q21.3), *APOE* (kódující apolipoprotein E; 19q13.2), *PSEN1* (kódující presenilin 1; 14q24.3) a *PSEN2* (kódující presenilin 2; 1q31–q42).<sup>15</sup> Uvádí se celá řada dalších genů, které by mohly mít s Alzheimerovou chorobou větší či menší souvislosti (obecně se označují AD5–AD16).

Podle doby vzniku a rychlosti nástupu se rozlišuje varianta Alzheimerovy nemoci familiární a sporadická. Familiární forma s časným nástupem („early onset familial“) začíná před 65 lety věku, je vzácná a je obvykle spojena s mutacemi v genech *APP*, *PSEN1* nebo *PSEN2*. Sporadická varianta s pozdním nástupem („late onset sporadic“) má jako rizikové faktory věk, vlivy zevního prostředí a výskyt ε4 alely genu *APOE*.

Na Psychiatrické klinice 1. LF UK a VFN v Praze byly v rámci projektu PRVOUK a Výzkumného záměru „Neuropsychiatrické aspekty neurodegenerativních chorob“ u pacientů trpících depresivní poruchou, Alzheimerovou chorobou a u zdravých kontrol měřeny parametry biochemické, klinické a zároveň byly provedeny analýzy některých genetických parametrů. Obecným cílem výzkumu bylo nalezení biologických markerů, které by mohly hrát důležitou roli v etiopatogenezi neurodegenerativních chorob. Cílem dílčího hodnocení genetických parametrů byla analýza asociace polymorfismů vybraných genů s výskytem depresivní poruchy a Alzheimerovy demence a možnosti využití potenciálních interakcí (kombinovaného vlivu) těchto polymorfismů ve vztahu k riziku vzniku depresivní poruchy a Alzheimerovy demence. Testována

byla dále hypotéza, že depresivní porucha a Alzheimerova demence mohou mít částečně společný genetický základ. Analyzovány byly polymorfismy genů pro serotoninový transportér (5-HTT), mozkový neurotrofní faktor (BDNF), proteiny teplotního šoku (HSP70), serotoninový receptor 2A (5-HT<sub>2A</sub>) a apolipoprotein E (ApoE). O hodnocených genetických parametrech pojednává přehled níže.

## SEROTONINOVÝ TRANSPORTÉR (5-HTT)

Nejdůležitější gen kontrolující funkci serotoninu (5-hydroxytryptamin, 5-HT) je gen pro 5-HTT (*SLC6A4*). Lidský gen *SLC6A4* (chromozomální umístění 17q11.2) kóduje integrální membránový protein, který transportuje serotonin přes membránu a zajišťuje zpětné vychytávání serotoninu v chemických synapsích.<sup>9</sup> Spolu s geny pro monoaminoxidázu typu A (*MAOA*) a katechol-O-metyltransferázu (*COMT*) je *SLC6A4* je jedním z nejvíce studovaných genů ve vztahu k narušené monoaminové neurotransmisii při poruchách nálady a neurodegenerativních onemocněních. Lidské genetické varianty spojené s genem *SLC6A4* zahrnují dva nejčastěji studované polymorfismy:

1. Délkové varianty v polymorfni oblasti spojené s genem pro serotoninový transportér (5-HTTLPR, „serotonin transporter gene-linked polymorphic region“); krátká varianta (S) má 14 repetičí sekvence, zatímco dlouhá varianta (L) má 16 repetičí.<sup>16</sup> Krátká varianta vede ke snížení transkripce genu *SLC6A4*. Předpokládá se, že polymorfismus nacházející se v 5-HTTLPR má vliv na chování.<sup>17</sup>
2. Tandemové repetice s proměnným počtem opakování (VNTR, „variable number of tandem repeats“) ve funkčním druhém intronu (STin2 VNTR); polymorfismus byl zjištěn se třemi alelami: STin2.9, STin2.10 a STin2.12 (9, 10 a 12 opakování). VNTR mohou podle svého počtu ovlivňovat expresi genů. VNTR polymorfismus byl spojen s afektivními poruchami<sup>18</sup> a schizofrenií.<sup>19</sup>

Nejprve byl studován vztah mezi polymorfismem 5-HTTLPR lidského *SLC6A4* a rysy spojenými s úzkostnými stavy.<sup>20</sup> Homozygoti se dvěma alelami S nebo heterozygoti jsou ve srovnání s homozygoty pro alelu L více senzitivní k úzkostným podnětům.<sup>21,22</sup> Byl učiněn závěr, že 5-HTTLPR může mít malý, ale hodnověrný vliv na osobnost, zejména v projevu rysů úzkosti.<sup>23</sup> Průlomovou prací týkající se vlivu polymorfismu genu serotoninového transportéru na rozvoj deprese a sebevražedného jednání po nepříznivých životních událostech byla práce Caspiho et al. z roku 2003,<sup>9</sup> podle níž jedinci s jednou nebo dvěma kopiemi krátké alely promotorového polymorfismu *SLC6A4* vykazovali více příznaků deprese a sebevražedné sklony vzhledem k stresující životní události než jednotlivci homozygotní pro dlouhou alelu. Genetické varianty 5-HTTLPR byly studovány také jako prediktor antidepre-

sivní odpovědi. Byl učiněn závěr, že u bělochů může být 5-HTTLPR prediktorem antidepresivní odpovědi a remise.<sup>24</sup>

I když aktivita 5-HTT v mozku by mohla být spojena s polymorfismy 5-HTTLPR, není stále jasné, zda aktivita 5-HTT reguluje spojení mezi stresem a depresivní poruchou. Některé metaanalýzy podporují hypotézu, že polymorfismus 5-HTTLPR reguluje vztah mezi stresem a depresí,<sup>25</sup> jiné tuto hypotézu nepodporují.<sup>26,27</sup> Několik studií našlo spojení mezi antisociálním a agresivním chováním a výskytem varianty S polymorfismu 5-HTTLPR; nicméně tato asociace nebyla přesvědčivě prokázána.<sup>28</sup>

Řadu konfliktních a nekonzistentních výsledků v této oblasti lze vysvětlit zanedbáním vlivu etnika a vlivu dalších jednonukleotidových polymorfismů (SNP), které mění funkční účinky L a S varianty.<sup>29</sup> Existuje totiž více funkčních variant lidského *SLC6A4*,<sup>16,30</sup> které vznikají v důsledku alternativních promotorů, diferenciálního sestřihu (zahrnujícího exony 1A, 1B a 1C), variability 3'-nepřekládané oblasti (UTR, „3'-untranslated-region“) a dalších SNP.<sup>31</sup> Alely (S, L) a genotypy (LL, LS, SS) 5-HTTLPR by měly být zkoumány v kombinaci s polymorfismem VNTR a se dvěma úzce spojenými SNP (rs25531, rs25532), které mění expresi, transport a funkci 5-HTT. Například polymorfismus rs25531 spočívá v záměně nukleotidů A > G, která dává L<sub>A</sub> a L<sub>G</sub> alely. Frekvence alel jsou u různých etnik velmi rozdílné; v bělošské populaci má polymorfismus rs25531 frekvenci alely L<sub>A</sub> asi 50 % a alely L<sub>G</sub> asi 13 %. Protože je L<sub>G</sub> funkčně ekvivalentní alele S,<sup>32</sup> významná část nositelů L alely může být funkčně ekvivalentní s nositeli S alely, která je spojena s nižší úrovní mRNA serotoninového transportéru a nižší expresí 5-HTT v lidských buněčných liniích.<sup>29</sup>

Ačkoliv byl polymorfismus 5-HTTLPR poměrně podrobně zkoumán ve vztahu k faktorům vnějšího prostředí, zdá se nepravděpodobné, aby tento gen působil izolovaně. Polymorfismus na minimálně dvou dalších kandidátních genech vykazoval podobné interakce s faktory vnějšího prostředí. SNP v genu kódujícím BDNF (*BDNF*) interagoval s 5-HTTLPR na molekulární a systémové úrovni<sup>33</sup> a dále posiloval vztah mezi 5-HTTLPR a environmentální adverzitou v epidemiologických studiích.<sup>34–36</sup> Lidské epidemiologické studie naznačují, že *BDNF* 66 met alela interaguje s 5-HTTLPR krátkou alelou a určuje citlivost vůči pozitivním a negativním vnějším faktorům. Tato trojitá interakce může být užitečná při léčbě deprese, zvláště pak, když BDNF ovlivňuje efekt antidepresiv, především těch, které inhibují serotoninový transportér.<sup>36–38</sup> Pokud se vezme ještě v úvahu dysregulace hypotalamo-hypofyzo-adrenální osy (HPA), jednak ve spojitosti s nepříjemnými zkušenostmi životními a jednak s depresí,<sup>39,40</sup> pak není žádným překvapením, že gen kódující hormon uvolňující kortikotropin (*CRHR1*) se vyskytuje též v souvislosti s dětským abúzem při vzniku deprese v dospělosti.<sup>41</sup> *SLC6A4*, *BDNF* ani *CRHR1* geny nejsou přímo asociovány s depresivní poruchou. Polymorfismus v některých genech se může kombinovat a vést k dispoziční citlivosti či rezistenci vůči faktorům vnějšího prostředí bez přímého vlivu na zvýšení rizika vzniku deprese.

Polymorfismus 5-HTTLPR má vliv na expresi serotoninového transportéru a tím i na účinek antidepresiv a může

tak ovlivnit odpověď na léčbu. Depresivní nemocní s variantou L vykazují lepší odpověď na léčbu SSRI,<sup>42,43</sup> zatímco krátká varianta S je spojena s pomalejší odpovědí na běžnou antidepresivní léčbu.<sup>44,45</sup> Jedinci s alelou S mohou mít zvýšené riziko výskytu nežádoucích reakcí na léčbu (jako jsou závratě, poruchy spánku, únava, GIT obtíže).

Polymorfismus genu *SLC6A4* je nejčastěji sledován v souvislosti s odpovědí na léčbu antidepresivy a jsou velmi málo známy souvislosti s jinými léčivy.<sup>13</sup> Přesto existují data uvádějící jeho souvislost i s atypickými antipsychotiky.<sup>46</sup> Ve studii s 227 ambulantními pacienty a 420 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že kombinace polymorfismu rs6311 genu pro 5-HT<sub>2A</sub> receptor a variantou S polymorfismu alely 5-HTTLPR genu pro 5-HTT byla asociována se schizofrenií.<sup>47</sup> Polymorfismus 5-HTTLPR ovlivňuje i odpověď na léčbu risperidonem, jak prokázala studie na vzorku 129 čínských pacientů, L-alela 5-HTTLPR se vyskytuje signifikantně méně u non-respondérů v porovnání s respondéry. Odpověď na léčbu byla hodnocena škálou BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), která zahrnuje nejdůležitější položky škály PANSS. Analýza polymorfismů LPR a VNTR ukázala, že haplotyp L-12 je spojen s lepší odpovědí na léčbu risperidonem.<sup>48</sup> Týž závěr podporuje i brazilská studie s klozapinem na 116 pacientech evropského původu: S-alela polymorfismu 5-HTTLPR je spojena s horší odpovědí na léčbu (opět hodnoceno škálou BPRS) v porovnání s L-alelou.<sup>49</sup>

## SEROTONINOVÝ RECEPTOR 2A (5-HT<sub>2A</sub>)

Polymorfismus genu *5HT2A* pro serotoninový receptor 5-HT<sub>2A</sub> se nachází v promotorové oblasti genu *5HT2A*. Polymorfismus *5HT2A* byl studován ve vztahu k léčebné odpovědi u schizofrenie a jeví se nadějně ve vztahu k predikci terapeutické odpovědi na antipsychotika druhé generace. Vesměs se výsledky větších studií shodují v tom, že polymorfismy *5HT2A* mohou přispívat k variabilitě odpovědi na léčbu klozapinem, ale pouze v interakci více polymorfismů genů se vztahem k neurotransmiterům.<sup>47,50</sup> Méně často byla studována souvislost mezi odpovědí na léčbu a polymorfismy jiných podtypů serotoninových receptorů (5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>).<sup>51</sup> V animálních studiích bylo prokázáno snížení exprese genů *5HT2A* a *5HT2C* po podávání klozapinu, haloperidolu a olanzapinu.<sup>52,53</sup>

Se serotoninovými 5-HT<sub>2A</sub> receptory je spojován též výskyt vedlejších účinků antidepresiv na sexuální funkci. A/A genotyp *5HT2A* může být genetickým znakem pro časnou detekci sexuálních dysfunkcí vyvolaných serotonergními antidepresivy u mladých mužů s těžkou depresivní poruchou, zatímco G alela je protektivní.<sup>54</sup>

## MOZKOVÝ NEUROTROFNÍ FAKTOR (BDNF)

BDNF je členem neurotrofní rodiny růstových faktorů. Neurotrofní faktory se nacházejí v mozku a na periférii.

BDNF působí na určité neurony v centrálním a periferním nervovém systému a pomáhá podporovat přežití stávajících neuronů, růst a diferenciaci nových neuronů a synapsí. V mozku je aktivní např. v hipokampu, mozkové kůře a předním mozku, oblastech, které jsou životně důležité pro učení, paměť a vyšší myšlení. Protein BDNF je kódován genem *BDNF*, který je u lidí lokalizován na chromosomu 11p13. Funkční *in vitro* studie BDNF ukázaly, že ovlivňuje intracelulární transport, sbalení a uvolnění proteinu. Myší model varianty genu *BDNF* vykazuje podobnost s lidským fenotypem a je asociovaný s úzkostným chováním a poruchou vyhasínání reakce na negativní zkušenost. Při depresi a zvýšeném stresu dochází k aktivaci stresové osy HPA, zvýšení stresových hormonů (např. kortizolu) a snížení BDNF, což se pravděpodobně podílí na úbytku synaptických spojů mezi neurony. Různé metaanalýzy potvrdily, že může být korelace mezi nízkou aktivitou BDNF a vznikem bipolární poruchy.<sup>55–57</sup>

Všechny farmakoterapeutické antidepresivní zásahy vedou ke zvýšení BDNF, dokonce i elektrokonvulze vedou ke zvýšení BDNF, stejně jako jeho receptoru *trkB*.<sup>58</sup> Zdá se, že antidepresiva díky svým genomickým účinkům vykazují neuroprotektivní až neurotrofní působení v hipokampu a v jiných strukturách mozku. Molekulární hypotéza deprese by pak mohla být podnětem pro vývoj nových postupů léčby deprese, především by mělo jít o látky stimulující signální systém *cAMP* – *PKA* (proteinkináza A) – *CREB* (protein vázající se v genomu na element zodpovědný za odezvu na *cAMP*, „*cAMP* response element binding protein“) – BDNF.<sup>59</sup>

BDNF hraje klíčovou roli v patofyziologii poruchy nálady související se stresem. Akutní stres vyvolal rychlé zvýšení hladiny BDNF v séru, zatímco dlouhodobý stres vedl k depresi a ke snížení hladin BDNF.<sup>60</sup> Úloha BDNF v patofyziologii duševních poruch byla doložena zvýšením sérových a mozkových koncentrací BDNF vlivem antidepresiv, stabilizátorů nálady a antipsychotik.<sup>61–63</sup>

Metaanalýza genetických asociačních studií při bipolární poruše ukázala, že významné mohou být polymorfismy genů pro BDNF, dopaminový receptor 4, aktivátor oxidáz D-aminokyselin a tryptofanhydroxylázy. Nicméně žádný z těchto polymorfismů nebyl významný po korekci na vícenásobné testování.<sup>64</sup> Val66Met polymorfismus genu *BDNF* je funkčně relevantní SNP, který ovlivňuje sekreci BDNF a podílí se na rozdílech v objemu hipokampu u neuropsychiatrických pacientů oproti kontrolám, i když metaanalýza neprokázala tuto asociaci mezi polymorfismem *BDNF* a objemy hipokampu.<sup>65</sup> U pacientů s Alzheimerovou chorobou byly studovány polymorfismy Val66Met (G196A), C270T a 11757 G/C genu *BDNF*. Výsledky jsou rozporuplné.<sup>66</sup> Polymorfismy 11757 G/C *BDNF* byly významně asociovány s Alzheimerovou chorobou.<sup>67</sup> Frekvence alely 11757 C byla pozorována významně vyšší u pacientů s Alzheimerovou chorobou a depresí oproti pacientům s Alzheimerovou chorobou bez deprese. Nositelé A alely G196A odpovídali lépe na léčbu paroxetinem.<sup>68</sup> U nosičů polymorfismu Val66Met jsou zjišťována větší depozita amyloidu beta (*Aβ*) v mozku, snížení objemu hipokampu, snížení výkonnosti epizodické paměti, tedy základní atributy Alzheimerovy choroby. Tento polymorfismus představuje nebezpečí zvláště v kombinaci s nositelstvím  $\epsilon 4$  alely *APOE*.<sup>69</sup>

## PROTEINY TEPLOTNÍHO ŠOKU 70 (HSP70)

Proteiny teplotního šoku (HSP, „heat shock protein“) je označení pro skupinu proteinů, které zajišťují univerzální stresovou odpověď buněk, například při vystavení buňky vysoké teplotě, extrémnímu pH nebo třeba těžkým kovům. Váží se na nesbalené proteiny, chrání je či pomáhají jejich sbalení (chaperonová aktivita). Chaperon je speciální protein, který v buňce pomáhá skládat většinu bílkovin do jejich správného prostorového uspořádání. Tím tedy těmto proteinům umožňují vykonávat jejich funkci v buňce. Chaperony se vyskytují jak v eukaryotických buňkách, tak i u bakterií a v mitochondriích. HSP70 je jeden z nejběžnějších proteinů teplotního šoku pracující jako chaperon. HSP70 se po navázání ATP dostává do otevřené konformace, v níž je schopen vázat hydrofobní části špatně složených proteinů. Následně dochází k hydrolyze ATP a uzavření chaperonového komplexu, čímž protein dostane možnost sbalit se do správného prostorového uspořádání. V následující fázi dojde k výměně ADP za ATP a cyklus je možné opakovat. Pro správné složení jednoho proteinu je obvykle potřeba několikrát celý cyklus opakovat. HSP70 takto ovlivňuje konformaci širokého spektra polypeptidů a v buňce se objevuje ve zvýšeném množství tehdy, je-li buňka vystavená určitým formám stresu (např. teplotnímu šoku). Služeb HSP70 proteinů se ale využívá i při translokaci bílkovin do plastidů a mitochondrií, kde je zase nutné, aby přepravovaný protein měl spíše rozbalenou formu a neskládal se do své nativní konformace.

HSP70 proteiny chrání buňky před teplotním nebo oxidačním stresem, podílí se na likvidaci poškozených nebo vadných proteinů a HSP70 přímo inhibuje apoptózu, brání agregaci/oligomeraci  $A\beta$  a  $\tau$  proteinu – působí neuroprotektivně, jsou schopny aktivovat přirozenou i specifickou imunitu, a to prostřednictvím regulace *c-Jun* N-terminalkinázy. HSP72 („heat shock 70kD protein 1A“) je kódován genem *HSPA1A*. V rámci našeho výzkumu byly analyzovány 2 polymorfismy v genu *HSPA1A*, rs1043618(+190G/C) a rs1008438(-110A/C).<sup>70</sup>

## APOLIPOPROTEIN E (ApoE)

Apolipoprotein E (ApoE) je polymorfní glykoprotein s hmotností 34 kDa hrající důležitou roli v metabolismu plazmových lipidů a transportu cholesterolu. Podílí se na distribuci lipidů při vývoji a reparaci nervové tkáně. Funguje též jako imunomodulátor, regulátor růstu a diferenciaci buněk. U člověka byly identifikovány tři jeho izoformy (ApoE2, ApoE3 a ApoE4), kódované třemi alelami ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) genu *APOE* lokalizovaného na chromosomu 19. Tyto tři alely kódují rozdílnou informaci o lokalizaci aminokyselin argininu a cysteinu v pozicích 112 a 158 peptidového řetězce ApoE.<sup>59</sup> V posledních letech se dostalo velké pozornosti úloze *APOE* alel u neurodegenerativních chorob, např. přítomnost  $\epsilon 2$  alely je spojována se snížením depresivních příznaků u pacientů s roztroušenou sklerózou, naopak  $\epsilon 4$  alela vede ke zhoršení a časnějšímu nástupu deprese. Přítomnost  $\epsilon 4$  alely je dále pokládá-

na za rizikový faktor pro poškození kognitivních funkcí. Ve vztahu k Alzheimerově chorobě je zejména alela  $\epsilon 4$ , neboť nejvyšší riziko objevení se Alzheimerovy demence bylo pozorováno u genotypu 4/4 a nejnižší u genotypu 2/2, 2/3 a 3/3. Přítomnost alely  $\epsilon 4$  posouvá začátek choroby asi o 5 let dopředu a patří mezi významné rizikové faktory Alzheimerovy choroby.<sup>71</sup> Frekvence výskytu alely  $\epsilon 4$  korelovala významně se skupinou demencí typu Alzheimerova demence nebo demencí s Lewyho tělisky, nikoliv však s demencemi u Parkinsonovy choroby nebo Huntingtonovy chorey. Neuropatologická pozorování naznačují, že imunoreaktivita ApoE4 je asociována se senilními plaky, dochází k interakci ApoE s APP a tato interakce je rozdílná u jednotlivých izoform ApoE. Tomu odpovídá i skutečnost, že počet a denzita amyloidních plaků je zvýšená u pacientů s Alzheimerovou demencí s jednou nebo dvěma alelami  $\epsilon 4$ .<sup>72</sup> ApoE4 reguluje kumulaci A $\beta$ , o biochemismu reakce nejsou informace známy. ApoE se též podílí na udržování integrity synapsí, a je tedy možné, že ApoE4 je z tohoto pohledu tou nejméně vhodnou izoformou, která vede k defektům na úrovni neuronů a jejich synapsí. ApoE4 též aktivuje reparační procesy na synapsích v procesu stárnutí či mechanického poškození a izoforma ApoE4 může být méně výkonná než ostatní dvě izoformy. ApoE4 reguluje hladinu intracelulárního kalcia, které se podílí na regulaci aktivity kináz a fosfatáz, které jsou klíčo-

vé pro fosforylaci proteinů. Tau protein je u Alzheimerovy demence abnormálně fosforylován, což vede k destabilizaci mikrotubulů a poruchám axonálního transportu. ApoE může tedy přispívat k patogenezi Alzheimerovy choroby právě přes cytoskeletální interakce.<sup>73</sup> Úloha ApoE v nervovém systému spočívá především v udržování synaptické integrity v procesu neurodegenerace, ovlivňuje stabilitu neuronálního cytoskeletu a je prekurzorem syntézy nových synaptických zakončení. Souvislost Alzheimerovy demence s genovým polymorfismem APOE je zřejmá a výskyt alely  $\epsilon 4$  je významným rizikovým faktorem objevení se této choroby v časnějším věku.<sup>74</sup> Vztah mezi genotypem APOE a dalšími biomarkery nebo neuropsychiatrickými symptomy je dosud nejasný.

## ZÁVĚR

Výsledky hodnocení některých biochemických parametrů měřených v periferní krvi osob s depresivní poruchou a Alzheimerovou chorobou byly již publikovány.<sup>75–77</sup> Korelace genetických polymorfismů vybraných genů k výskytu a k riziku vzniku depresivní poruchy a Alzheimerovy choroby a jednotlivým diagnostickým subtypům a dále případná korelace s parametry biochemickými a klinickými budou publikovány v blízké době.

## LITERATURA

- Hosák L, Šilhán P, Hosáková J: Interakce genů a prostředí v Psychiatrii. Česká a slovenská psychiatrie 2013; 109 (6): 304–309.
- Van Winkel R, Esquivel G, Kenis G et al. Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. CNS Neurosci Ther 2010; 16: e185–192.
- Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. Curr Opin Psychiatry. 2011; 24 (6): 461–472.
- Nurnberger JI, Berrettini W. Psychiatric Genetics. London: Chapman & Hall Medical 1998: 164.
- Uher R: The implications of gene-environment interactions in depression: will cause inform cure? Molecular Psychiatry 2008, 13: 1070–1078.
- Brown GW, Craig TK, Harris TO. Parental maltreatment and proximal risk factors using the Childhood Experience of Care & Abuse (CECA) instrument: a life-course study of adult chronic depression-5. J Affect Disord 2008; doi:10.1016/j.jad.2008.01.016.
- McGuffin P, Katz R, Watkins S, Rutherford J. A hospital-based twin register of the heritability of DSM-IV unipolar depression. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 129–136.
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. Am J Psychiatry 2000; 157: 1552–1562.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Science 2003; 301: 386–389.
- Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. J Psychiatr Res 2003; 37 (5): 375–386.
- Kendler KS, Eaves L (eds). Psychiatric Genetics (Review of Psychiatry Series, 24, 1; Oldham JM, Riba MB, series editors). Washington, DC, American Psychiatric Publishing 2005.
- Sysoeva OV, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Portnova GV, Kulikova MV, Tonevitsky AG, Ivanitsky AM. Aggression and 5HTT polymorphism in females: Study of synchronized swimming and control groups. Int J Psychophysiol 2009; 72: 173–178.
- Kuželová H, Ptáček R, Macek M: Polymorfismus genu pro serotoninový transportér 5-HTT v etiologii psychiatrických onemocnění. Česká a slovenská psychiatrie 2010; 106 (2): 98–104.
- Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. Ann Rev Med 2009; 60 (1): 355–366.
- Ridge PG, MTW, Kauwe JSK: Genetics of Alzheimer's Disease. Bio Med Research International 201; (Volume 2013): 1–13.
- Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. Mol Psychiatry. 2000; 5 (1): 32–8.
- Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 1996; 66 (6): 2621–2624.
- Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: I. Affective disorders. Mol Psychiatry 2003; 8 (6): 574–591.
- Fan JB, Sklar P. Meta-analysis reveals association between serotonin transporter gene STin2 VNTR polymorphism and schizophrenia. Mol Psychiatry. 2005; 10 (10): 928–938, 891.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274 (5292): 1527–1531.
- Hariri AR et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of

- the human amygdale. *Science* 2002; 297: 400–403.
22. <http://gendep.iop.kcl.ac.uk/index.php-GENDEP> study
  23. Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 2004; 9 (2): 197–202.
  24. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 (4): 239–258.
  25. Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (5): 444–454.
  26. Munafò MR, Durrant C, Lewis G, Flint J. Gene × environment interactions at the serotonin transporter locus. *Biol Psychiatry* 2009; 65 (3): 211–219.
  27. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301 (23): 2462–2471.
  28. Tielbeek JJ, Karlsson Linnér R, Beers K, Posthuma D, Popma A, Polderman TJ. Meta-analysis of the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) in relation to adverse environment and antisocial behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016; Mar 16. doi: 10.1002/ajmg.b.32442.
  29. Murphy DL, Maile MS, Vogt NM. 5HTTLPR: White Knight or Dark Blight? *ACS Chem Neurosci* 2013; 4 (1): 13–15.
  30. Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9 (2): 85–96.
  31. Murphy DL, Moya PR. Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G×G and G×E differences in health and disease. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11 (1): 3–10.
  32. Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, Akhtar LA, Taubman J, Greenberg BD, Xu K, Arnold PD, Richter MA, Kennedy JL, Murphy DL, Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2006; 78 (5): 815–826.
  33. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 73–83.
  34. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 673–680.
  35. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes. Implications of G\_E in depression (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 423–428.
  36. Wichers M, Kenis G, Jacobs N, Mengelers R, Derom C, Vlietinck R et al. The BDNF Val66Met × 5-HTTLPR × child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet* 2008; 147: 120–123.
  37. Di Bella D, Erzegovesi S, Cavallini MC, Bellodi L. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 176–181.
  38. Faraone SV, Khan SA. Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (8): 13–20.
  39. Fink LA, Bernstein D, Handelsman L, Foote J, Lovejoy M. Initial reliability and validity of the childhood trauma interview: a new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *Am J Psych* 1995; 152 (9): 1329–1335.
  40. Fišar Z et al. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. Praha: Grada 2009.
  41. Fumeron F, Betoulle D, Aubert R, Herbeth B, Siest G, Rigaud D. Association of a functional 5-HT transporter gene polymorphism with anorexia nervosa and food intake. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 9–10.
  42. Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: Gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv* 2004; 4: 109–123.
  43. Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 587–590.
  44. Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Campori E, Barbini B, di Bella D. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1450–1452.
  45. Racine SE, Culbert KM, Larson CL, Klump KL. The possible influence of impulsivity and dietary restraint on associations between serotonin genes and binge eating. *J Psychiatr Res* 2009; 43 (16): 1278–1286.
  46. Bolonna AA, Arranz MJ, Mancama D, Kerwin RW. Pharmacogenomics – can genetics help in the care of psychiatric patients? *Int Rev Psychiatry* 2004; 16 (4): 311–319.
  47. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C et al. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (3): 741–745.
  48. Wang L, Yu L, He G et al. Response of risperidone treatment maybe associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett* 2007; 414 (1): 1–4.
  49. Kohlrausch FB, Salatino-Oliveira A, Gama CS et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics. *J Psychiatr Res* 2010; 44 (16): 1158–1162.
  50. Arranz MJ, Munro J, Birkett J et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1615–1616.
  51. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20 (4): 274–276.
  52. Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT2A and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res* 2007; 59 (3): 314–321.
  53. Padin JE, Rodriguez MA, Dominguez E et al. Parallel regulation by olanzapine of the patterns of expression of 5-HT2A and D3 receptors in rat central nervous system and blood cells. *Neuropharmacology* 2006; 51 (4): 923–932.
  54. Liang CS, Ho PS, Chiang KT, Su HC. 5-HT2A receptor -1438 G/A polymorphism and serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunction in male patients with major depressive disorder: a prospective exploratory study. *J Sex Med*. 2012; 9 (8): 2009–2016.
  55. Fernandes BS, Gama CS, Ceresér KM, Yatham LN, Fries GR, Colpo G, de Lucena D, Kunz M, Gomes FA, Kapczinski F. Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2011; 45 (8): 995–1004.
  56. Fernandes BS, Berk M, Turck CW, Steiner J, Gonçalves CA. Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease

- activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2014; 19 (7): 750–751.
57. Lin PY. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neurosci Lett* 2009; 466(3): 139–143.
  58. Kopeček M. Kognitivní efekt antidepresiv. In: Preiss M, Kučerová H a kol. *Neuropsychologie v psychiatrii*. Vydání 1. Praha: Grada Publishing 2006: 305–331.
  59. Roses AD. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 6–14.
  60. Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med* 2016; 48 (1–2): 42–51.
  61. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (6): 527–532.
  62. Rybakowski JK. Response to lithium in bipolar disorder: clinical and genetic findings. *ACS Chem Neurosci* 2014; 5 (6): 413–421.
  63. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* 2016; 102: 72–79.
  64. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, Goes FS, Potash JB, Zandi PP. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159B (5): 508–518.
  65. Harrisberger F, Smieskova R, Schmidt A, Lenz C, Walter A, Wittfeld K, Grabe HJ, Lang UE, Fusar-Poli P, Borgwardt S. BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 55: 107–118.
  66. Desai P, Nebes R, DeKosky ST, Kamboh MI. Investigation of the effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphisms on the risk of late-onset Alzheimer's disease (AD) and quantitative measures of AD progression. *Neurosci Lett* 2005; 379 (3): 229–234.
  67. Boiocchi C, Maggioli E, Zorzetto M, Sinfiorani E, Cereda C, Ricevuti G, Cuccia M. Brain-derived neurotrophic factor gene variants and Alzheimer disease: an association study in an Alzheimer disease Italian population. *Rejuvenation Res* 2013; 16 (1): 57–66.
  68. Zhang L, Fang Y, Zeng Z, Lian Y, Wei J, Zhu H, Jia Y, Zhao X, Xu Y. BDNF gene polymorphisms are associated with Alzheimer's disease-related depression and antidepressant response. *J Alzheimers Dis* 2011; 26 (3): 523–530.
  69. Manukyan A, Jiráček R. Vztahy mezi některými genetickými polymorfismy a klinickými rysy u Alzheimerovy choroby. *Česká a slovenská psychiatrie* 2015; 111 (5): 236–240.
  70. Kampinga HH, Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2010; 11: 579–592.
  71. Goate AM. Genetics of Alzheimer's disease; where are we now? *The News, Dementia Issue* 1996, 3: 1–2.
  72. Rebeck GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993, 11: 570–580.
  73. Adams C. Alzheimer's disease research: A game of connect the dots. *Gerontology* 1997, 43: 8–19.
  74. Patočka J, Tichý M, Řípková D, Jiráček R. Apolipoprotein E jako rizikový faktor demence. *Psychiatrie* 1998; 2, 108–111.
  75. Zvěřová M, Jiráček R, Fišar Z, Kitzlerová E, Hroudová J, Raboch J. Význam kortizolu a homocysteinu v diagnostice Alzheimerovy demence – výsledky výzkumného záměru. *Česká a slovenská psychiatrie* 2015; 5: 222–227.
  76. Kitzlerová E, Fišar Z, Zvěřová M, Jiráček R, Hroudová J, Raboch J. Význam homocysteinu a kortizolu v diagnostice depresivní poruchy – výsledky z výzkumného záměru. *Česká a slovenská psychiatrie* 2015; 6: 275–281.
  77. Pláteník J, Fišar Z, Buchal R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J. GSK3β, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 50: 83–93.

## referáty z literatury

### Christodoulou C, Margaritis D, Mafri G et al. Quetiapine and clarithromycin-induced neuroleptic malignant syndrome

(Neuroleptický maligní syndrom navozený quetiapinem a klarithromycinem)

*Clinical Neuropharmacology* 2015; 38 (1): 36–37.

Autoři referují o případu neuroleptického maligního syndromu pravděpodobně způsobeného kombinovaným podáním quetiapinu a klarithromycinu u 75letého pacienta. Ten užíval quetiapin pravidelně. Dva dny před přijetím do nemocnice vznikl u něho horečnatý stav, a začal tedy užívat klarithromycin (bez porady s lékařem). Podávání klarithromycinu bylo přerušeno tři dny po přijetí k hospitalizaci, protože nebylo účinné a klinický stav pacienta se zhoršoval. Objevil se u něho změněná úroveň vědomí

a nadměrná svalová ztuhlost končetin, zatímco horečka přetrvávala (38,7 °C). Laboratorní patologické nálezy zahrnují zvýšenou sérovou hladinu kreatinfosfokinázy (5,387 U/L), leukocytózu a nízké hodnoty železa v séru. U pacienta byl diagnostikován neuroleptický maligní syndrom. Quetiapin byl neodkladně vysazen. V následujících dnech se svalová ztuhlost a duševní stav pacienta zlepšily, horečka ustoupila a laboratorní nálezy se zlepšily. Autoři prodiskutovali různé rysy tohoto případu se zřetelem na skutečnost, že paralelní podávání inhibitorů cytochromu 3A4, jako je klarithromycin, poukazuje na příčinu zvýšených plazmatických hladin quetiapinu. Lékaři by se tedy měli velmi zaměřit na interakce běžně podávaných léků.

MUDr. Jaroslav Veselý