

# 14-3-3 PROTEÍNY – NÁDEJNÉ BIOMARKERY V PSYCHIATRII?

souborný článek

Erika Semančíková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>II. psychiatrická klinika LF a UNLP  
Košice, Slovenská republika

<sup>2</sup>EPAMED s.r.o., Košice, Slovenská  
republika

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Erika Semančíková, PhD.  
II. psychiatrická klinika LF a UNLP  
Košice  
Rastislavova 43  
040 01 Košice  
Slovenská republika  
e-mail: tasiik@gmail.com

Moja vďaka patrí MUDr. Eve Pálovej, PhD., najmä za to, že ma ochotne a trpezlivo viedla, diskutovala a podporovala vo všetkých oblastiach mojej vedeckej práce a psychiatrickej praxe. Taktiež sa chcem poďakovať MUDr. Jurajovi Semančíkovi za jeho podporu, trpezlivosť a ochotu počas celého trvania môjho výskumu.

## SÚHRN

**Semančíková E. 14-3-3 proteíny – nádejné biomarkery v psychiatrii?**

Rodina 14-3-3 proteínov je nadmerne exprimovaná v mozgu človeka a v súčasnosti sa predpokladá, že interaguje s viac ako 200 proteínovými partnermi. Táto rodina proteínov hrá úlohu pri regulácii viacerých procesoch v neurónoch. Aj keď ich funkcia nie je celkom známa, nedávne práce predpokladajú, že sa tieto proteíny účastnia na viacerých procesoch v bunke, ako je napríklad bunkový cyklus, apoptóza, signálna transdukcia, presun molekúl v rámci bunky a regulácia iónových kanálov. Významnú úlohu zohráva táto proteínová rodina pri vývoji cerebrálneho kortexu, ako aj pri niektorých neurovývinových poruchách. Táto prehľadová práca sa zamerala na úlohu 14-3-3 proteínových izoform v rámci psychiatrických porúch. Práca zameriava na význam 14-3-3 proteínov u schizofrénie, pri afektívnych poruchách, neurodegeneratívnych ochoreniach a pri samovražďach. Posledné z prác poukazujú na fakt, že 14-3-3 proteínové komplexy by mohli predstavovať novú triedu malých molekúl, ktoré stimulujú nervovú regeneráciu a hrajú úlohu pri opravách poškodeného mozgového tkaniva v CNS. Avšak stále ostáva mnoho nezodpovedaných otázok čo do fungovania tejto proteínovej rodiny, čím sa stáva veľmi zaujímavou pre budúci základný výskum nie len v rámci psychiatrie. Budúce výskumy by sa mohli zamerať aj na identifikáciu regulátorov a modulátorov kaskád, ktoré obsahujú aj 14-3-3 proteíny. Objasnenie mechanizmu ovplyvňujúceho výskyt istých 14-3-3 izoform v mozgu a mozgovomiechovom moku u rôznych psychiatrických porúch by mohlo

## SUMMARY

**Semančíková E. 14-3-3 proteins – the promising biomarkers in psychiatry?**

The 14-3-3 family of proteins are abundantly expressed in the human brain and have been detected to interact with more than 200 binding partners. This family of proteins is implicated in the regulation of several neuronal processes. Although the function of this protein family is still not yet fully understood, recent evidence indicates their involvement in several cellular processes, such as cell cycle, apoptosis, signal transduction, intracellular trafficking, and regulation of ion channels. This family has more recently been found to play essential roles in the developing cerebral cortex and human neurodevelopmental disorders. In this review we will discuss the known roles of several 14-3-3 protein family isoforms in the terms of psychiatric disorders. In particular, we focused on their involvement in schizophrenia, affective disorders, neurodegenerative disorders and suicide. The recent findings show that 14-3-3 protein complexes could present a new class of small molecules that stimulate neuronal regeneration and that they play a role in the CNS damage repair. However, due to the multitude of functions and targets, there is still much that is unknown about this protein family, what makes it a very attractive target for further research. The mechanism controlling the appearance of specific 14-3-3 isoforms in the brain and CSF in different psychiatric and neurodegenerative disorders needs to be elucidated and undoubtedly, future investigations will bring new challenges to identify the real regulators of the cascades in which the 14-3-3 proteins are involved in.

byť v rámci molekulárnej psychiatrie vysoko prínosné.

**Kľúčové slová:** 14-3-3, 14-3-3 proteíny, biomarkery, psychiatrické poruchy, psychiatria.

**Key words:** 14-3-3, 14-3-3 proteins, biomarkers, psychiatric disorders, psychiatry.

## ÚVOD

Približne od polovice dvadsiateho storočia začal prevládať názor, že poruchy duševného zdravia majú aj svoju biologickú podstatu. Viaceré výskumy zaoberajúce sa genomikou, transkriptomikou a proteomikou odhalili silný vplyv génov a ich produktov pri niektorých psychických poruchách, avšak mechanizmus tohto komplexného patologického procesu stále nebol dostatočne objasnený a vysvetlený. V súčasnej post-genomickej ére už existuje niekoľko možností, ako sa sústrediť na molekulárnu podstatu vzniku a priebehu psychických porúch spolu s odhalením nie iba konkrétnych proteínov/génov, ale aj ich modifikácií, prípadne aj ich zapojení do príslušných metabolických dráh a biologických systémov.

## MATERIÁL A METÓDY

Práca podáva prehľad poznatkov o význame 14-3-3 proteínov v rámci psychiatrie. Analyzované články sa zaoberali prevažne proteomickou analýzou mozgu post-mortem, pričom v prácach boli použité viaceré metodiky merania týchto proteínov.

## 14-3-3 PROTEÍNY

14-3-3 proteíny dostali svoj názov v roku 1967 počas systematickej klasifikácie mozgových proteínov založenej na čísle ich frakcie po dietylamoetyle (DEAE)-celulózo-*vá chromatografia* a ich následnej pozícii v rámci *škrob-gélovej elektroforézy*.<sup>1</sup> Rodina 14-3-3 proteínov predstavuje skupinu regulačných proteínov, ktoré u človeka pozostávajú zo siedmich izoforiem: *beta* ( $\beta$ , kódujúci gén: YWHAB), *gama* ( $\gamma$ , kódujúci gén: YWHAG), *epsilon* ( $\epsilon$ , kódujúci gén: YWHAH), *éta* ( $\eta$ , kódujúci gén: YWHAG), *zéta* ( $\zeta$ , kódujúci gén: YWHAZ), *théta* ( $\theta$ ; uvádza sa často v literatúre aj ako tau,  $\tau$ ; kódujúci gén: YWHAQ) a *sigma* ( $\sigma$ , kódujúci gén: YWHAS). U týchto izoforiem bola zistená vysoká podobnosť v rámci niektorých proteínových sekvencií, čo v minulosti viedlo k názoru, že ide skôr o redundantné proteíny. Neskôr sa na vonkajších častiach proteínov identifikovali rôznorodé variácie, ktoré odhalili mnoho nových funkcií a špecifik, aj napr. vo výskyte v určitých tkanivách.<sup>2</sup> Päť hlavných izoforiem 14-3-3 proteínov v mozgu cicavcov tvoria:  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$  a  $\zeta$ . Izoformy  $\theta$  a  $\sigma$  sú exprimované najmä v T-lymfocytoch a epiteliálnych bunkách.<sup>3</sup>

14-3-3 proteíny pracujú ako diméry (príp. heterodiméry), pričom rozoznávajú fosforylované serínové/treonínové rezíduá, čím tvoria časť regulačného systému spolu s kinázami a fosfatázami.<sup>4</sup> V súčasnosti sa predpokladá, že rodina 14-3-3 proteínov reguluje veľké množstvo procesov v bunke, ako napr. bunkový cyklus, apoptózu, presun proteínov v rámci bunky a signálnu transdukciiu v rámci bunky (receptorom sprostredkovaný prenos signálu). V neposlednom rade sa podľa posledných výskumov 14-3-3 proteíny účastnia aj zápalovej odpovede (nakolko mnohí autori popisujú ich významne zmenené, tzv. up- alebo down-regulované hladiny pri chronických zápalových ochoreniach).<sup>5-8</sup> V súčasnosti sa výskyt 14-3-3 proteínov popisuje aj pri niektorých typoch rakoviny a neurodegeneratívnych ochoreniach.<sup>9,10</sup>

V neurónoch riadia 14-3-3 proteíny neurotransmisiiu, neuroplasticitu, neuromorfogenézu a synaptogenézu.<sup>3</sup> Okrem vyššie uvedeného hrajú úlohu aj pri prežívaní neurónov, ich diferenciacii, migrácii a regulácii iónových kanálov.<sup>11</sup>

## 14-3-3 PROTEÍNY A SCHIZOFRÉNIA

Schizofrénia predstavuje komplexnú duševnú poruchu, ktorú ovplyvňuje ako mnoho genetických, tak aj environmentálnych faktorov, ktoré u pacientov vedú ku poruchám myslenia, správania, vnímania, emócií a vôle, ale aj kognitívnemu deficitu. Pri schizofrénii sú dysregulované viaceré neurotransmitterové systémy, vrátane glutamátu, dopamínu a GABA systému. Mnoho rokov sa na dopamínovú a glutamátovú hypotézu pozeralo ako na dve oddelené hypotézy vzniku a progresie u schizofrénie, avšak v poslednom období sa skôr predpokladá, že dysregulácia dopamínového systému vzniká vďaka dysregulácii glutamátovej neurotransmisie v prefrontálnom kortexe. Hlavný excitačný neurotransmitter glutamát vplyva na všetky oblasti mozgu, vrátane dopamínového systému. Je však iba málo známe, ako tieto dva systémy vplyvajú na vznik a progresiu schizofrénie. Predpokladá sa, že 14-3-3 proteínová rodina by mohla poslúžiť ako isté premostenie medzi dopamínovou hypotézou a glutamátovou hypotézou vzniku schizofrénie. Zmeny v N-metyl-D-aspartátovej (NMDA) receptorovej (tzv. NMDAR) aktivite boli identifikované v niektorých prácach, rovnako ako bolo pozorované, že znížená aktivita NMDAR môže negatívne ovplyvniť excitačnú a inhibičnú rovnováhu neuronálnych sietí a okruhov.<sup>12</sup> Povrchová expresia NMDA receptorov je regulovaná 14-3-3 proteínmi, najmä izoformami  $\epsilon$  a  $\zeta$

prostredníctvom ich interakcií s konkrétnymi podjednotkami NMDAR.<sup>13</sup>

Viaceré práce identifikovali mnohé jednonukleotidové polymorfizmy (SNP) v 14-3-3ε, 14-3-3η a 14-3-3ζ v rôznych populáciách pacientov so schizofréniou. Štúdie génových/proteínových expresií a post-mortem analýzy rôznych oblastí mozgu poukázali na znížené mRNA hladiny u šiestich členov proteínovej rodiny 14-3-3 (β, γ, ε, η ζ a θ)<sup>14</sup> a znížené hladiny u dvoch členov proteínovej rodiny 14-3-3 (ε a ζ).<sup>15–17</sup> Ostatné štúdie však popisujú skôr zvýšené hladiny niektorých členov rodiny 14-3-3 proteínov, ako napríklad zvýšenú proteínovú expresiu 14-3-3ε v dorzolaterálnom prefrontálnom kortexe, zvýšenú expresiu proteínu 14-3-3ζ v prefrontálnom kortexe, anteriornom cingulárnom kortexe, inzulárnom kortexe a mediodorzálnom talame u pacientov so schizofréniou.<sup>17–19</sup> Aj keď sa vzorky mozgu zdajú byť tým najrelevantnejším typom biologickej vzorky pre výskum duševných porúch, je vhodné podotknúť, že post-mortem vzorky mozgu môžu dávať niektoré mätúce premenné, ako napr. posmrtné zmeny, patologická progresia, psychofarmakologická liečba, uskladnenie vzorky po odbere, čas od úmrtia po pitvu a pod., ktoré je nevyhnutné vziať do úvahy.

Zaujímavé výsledky poskytla štúdia tímu Rivera et al.,<sup>19</sup> ktorá popisuje efekt liečby antipsychotikami u subjektov so schizofréniou post-mortem (Analýza prefrontálneho kortexu – Brodmannova oblasť č. 9). Ich výsledky popisujú špecifickú up-reguláciu proteínov 14-3-3β a 14-3-3ζ v prefrontálnom kortexe u pacientov so schizofréniou a možnú down-reguláciu oboch proteínov po antipsychotickej liečbe. Autori tiež poukazujú na fakt, že niektoré vedecké práce nerozlišovali pacientov so schizofréniou bez liečby a po antipsychotickej liečbe, čo mohlo viesť k falošným záverom, a teda že nedošlo k žiadnym zmenám v expresii / došlo k úprave v expresii 14-3-3 proteínov pri porovnaní kontrol a pacientov so schizofréniou.

Na tzv. *drug-naïve* (bez liečby) pacientov po prvej psychotickej atake s následnou diagnózou schizofrénie sa pozrel autorský kolektív Qing et al.<sup>18</sup> Do svojej štúdie zahrnul 24 pacientov so schizofréniou a k nim prispôsobil 24 kontrol podľa veku a pohlavia, pričom nešlo o post-mortem analýzu mozgového tkaniva, ale o odbery krvi in vivo so zameraním sa na periférne leukocyty. Kvantifikáciou 14-3-3 mRNA transkriptov zistili, že iba expresia 14-3-3σ bola signifikantne zvýšená u pacientov so schizofréniou v porovnaní s kontrolami a expresia 14-3-3β, 14-3-3ε, 14-3-3γ a 14-3-3θ bola signifikantne znížená u pacientov so schizofréniou oproti kontrolám. Expresia 14-3-3η a 14-3-3ζ nedosiahla štatistickú signifikanciu vo vzorkách pacientov so schizofréniou. Kvantifikácia 14-3-3 proteínov ukázala podobné výsledky: signifikantne znížené hladiny proteínu 14-3-3β, 14-3-3ε, 14-3-3γ a 14-3-3ζ; pričom hladina proteínu 14-3-3η nevykazovala štatistickú signifikanciu u schizofrénnych pacientov v porovnaní s kontrolami. Kvôli nízkej koncentrácii proteínu 14-3-3σ na periférii nebol tento proteín vo vzorkách meraný.

Zaujímavosťou tejto klinickej štúdie je, že autori sa pokúsili porovnať časti skóre na Škále pozitívnych a negatívnych symptómov, skrátene PANSS (z anglického „*Positive and Negative Syndrome Scale*“) s hladinami mRNA a proteínovou expresiou za použitia Spearmanovej korelačnej

analýzy (Skóre z PANSS bolo rozdelené do 3 skupín: pozitívne symptómy, negatívne symptómy a celkové skóre). Autori udávajú, že identifikovali signifikantnú negatívnu koreláciu medzi mRNA hladinami 14-3-3ε a pozitívnymi symptómami na škále PANSS. Touto negatívnou koreláciou prepojili expresiu hladín 14-3-3 izoforiem so závažnosťou ochorenia pri schizofréni.

## 14-3-3 PROTEÍNY A AFEKTÍVNE PORUCHY

Dáta o rodine 14-3-3 proteínov pri depresívnej poruche sú v súčasnosti skôr zriedkavé, preto je pomerne ťažké ich interpretovať. Posledné klinické štúdie popisujú rôznorodé výsledky 14-3-3 proteínov u pacientov s depresívnou poruchou (či už s antidepressívnou liečbou, alebo bez liečby).<sup>19</sup> Autori Zhao et al.<sup>20</sup> sledovali oblasť ventrolaterálneho orbitálneho kortexu myši s chronickým nepredvídaným miernym stresom, skrátene CUMS (z anglického „*Chronic Unpredictable Mild Stress*“, často používaný model depresívnej poruchy u myši), prostredníctvom proteomickej analýzy. Autori došli k záveru, že proteín 14-3-3ε predstavuje signifikantnú ochranu voči chronickému stresu, a že posilnenie jeho expresie spolu s farmakologickou stabilizáciou 14-3-3 proteínovej rodiny by mohlo byť novým nádejším cieľom terapie depresívnej poruchy.

V prípade bipolárnej afektívnej poruchy post-mortem analýza hippocampu u pacientov s touto poruchou taktiež nepreukázala žiadne signifikantné zmeny v rámci 14-3-3 proteínov, avšak poukázala na možnú dysreguláciu glukózového metabolizmu.<sup>15</sup> Zaujímavé sú ale výsledky štúdie sledujúce pacientov v liečbe lítium a valproátom, kde boli identifikované mierne up-regulácie hladín 14-3-3 proteínov.<sup>21</sup> Podobný efekt bol zistený pri liečbe fluoxetínom, kde boli taktiež zaznamenané mierne zvýšené hladiny 14-3-3 proteínov v porovnaní so zdravými kontrolami.<sup>22</sup>

## 14-3-3 PROTEÍNY A NEURODEGENERATÍVNE OCHORENIA

Neurodegeneratívne ochorenia predstavujú celý rad ochorení, ktoré postihujú najmä neuróny v ľudskom mozgu. Ide o závažné ochorenia charakteristické stratou neurónov s následným poškodením mozgu, ktoré má rôznorodé následky, ako napr. úpadok kognitívnych funkcií, ťažkosti s pohybovým aparátom a pod.

Niektoré práce popisujú proteín 14-3-3γ ako hlavný biomarker v mozgovo-miechovom moku pre diagnózu Creutzfeldovej-Jakobovej choroby.<sup>23,24</sup>

Pre Alzheimerovu chorobu sú charakteristické hyperfosforylované tau proteíny (hP-tau), ktoré prispievajú k vzniku tzv. abnormálne spárovaných helikálnych vlákien, skrátene PHF (z anglického: „*Paired Helical Filaments*“). PHF následne zabraňujú prístupu fosfatázam, čím nepriamo zvyšujú agregáciu tau proteínu aj samotnú formáciu PHF. Hlavná zložka Alzheimerových neurofibrilárnych

uzlov, hP-tau proteín, predstavuje významné miesto väzby pre proteín 14-3-3 $\zeta$ .<sup>23,25</sup>

Štúdia Gua et al.<sup>26</sup> zadefinovala výskyt 14-3-3 izoforiem v prednom mozgu človeka od najväčšieho po najmenší nasledovne: 14-3-3 $\eta$  > 14-3-3 $\tau$  > 14-3-3 $\sigma$  > 14-3-3 $\gamma$  > 14-3-3 $\epsilon$  > 14-3-3 $\zeta$  > 14-3-3 $\beta$ . Autori sledovali rodinu 14-3-3 proteínov v prednom mozgu u pacientov s Alzheimerovou chorobou, kde identifikovali významné zníženie celkových hladín 14-3-3 proteínov v porovnaní s kontrolnými vzorkami. V rámci rodiny 14-3-3 proteínov išlo o významne znížené množstvá hlavne u proteínu 14-3-3 $\eta$  a 14-3-3 $\gamma$ . Nakoľko 14-3-3 proteíny sú známe svojou inhibíciou apoptózy, autori predpokladajú, že tieto proteíny hrajú významnú úlohu pri neurodegenerácii a mali by byť hlbšie preskúmané v budúcich výskumoch, týkajúcich sa nielen Alzheimerovej choroby, ale aj iných neurodegeneratívnych ochorení.

## 14-3-3 PROTEÍNY A SUICIDALITA

Suicidálne tendencie predstavujú vysoké riziko u pacientov s duševnými poruchami a radíme ich medzi akútne stavy v psychiatrii. Mať k dispozícii objektívne meradlo závažnosti suicidálneho správania, príp. myslenia, by bolo v klinickej psychiatrickej praxi veľmi prínosné. Autori Pandey a Dwivedi<sup>27</sup> dokonca predpokladajú, že niektoré neurobiologické abnormality sú prítomné u všetkých jedincov so suicidálnym správaním bez ohľadu na psychiatrickú diagnózu.

V štúdií Rivera et al.<sup>19</sup> boli vzorky rozdelené do troch skupín: 22 vzoriek prefrontálneho kortexu u pacientov so schizofréniou, 21 vzoriek prefrontálneho kortexu u pacientov s depresívnou poruchou a 32 vzoriek prefrontálneho kortexu u zdravých jedincov. Proteíny 14-3-3 $\beta$  a 14-3-3 $\zeta$  boli významne zvýšené iba v skupine pacientov so schizofréniou bez antipsychotickej liečby (12 vzoriek z 22), pričom pacienti liečení antipsychotikami mali skôr nižšie hladiny týchto 14-3-3 proteínov. Zaujímavosťou v tejto štúdií je, že samovraždu spáchalo 17 pacientov z celkového súboru 22 pacientov so schizofréniou a 17 pacientov z celkového súboru 21 pacientov s depresívnou poruchou.

V našej pilotnej štúdií<sup>28</sup> sme sa zamerali na mozgovomiechový mok (post-mortem), ktorý sme analyzovali prostredníctvom proteomickej analýzy. (Vytvorili sme dve skupiny vzoriek: 1. vzorky u subjektov, ktorí spáchali samovraždu obesením, a 2. vzorky subjektov, ktorí zomreli prirodzenou príčinou, pričom najčastejšie išlo o srdcové zlyhanie.) Identifikovali sme 4 významne zvýšené proteíny v suicidálnych vzorkách v porovnaní so vzorkami kontrolnými, konkrétne: 14-3-3 $\eta$ , 14-3-3 $\theta$ , aldoláza C fruktóza-bisfosfát a  $\beta$  podjednotka hemoglobínu. Predpokladáme, že potenciálni kandidáti biomarkerov suicidality by mohli byť niektoré proteíny z metabolickej dráhy 14-3-3 sprostredkovanej signalizácie, tak ako sme ich identifikovali v suicidálnych vzorkách mozgovomiechového moku. Nevylučujeme však, že sa 14-3-3 proteíny zúčastňujú aj pri patogenéze iných patologických stavov v psychiatrii.

## DISKUSIA

14-3-3 proteíny boli prvotne charakterizované ako aktivátory tryptofánu a hydroxylázy, dvoch počet-limitujúcich enzýmov v rámci syntézy serotonínu a katecholamínov. V súčasnosti sa im pripisuje oveľa širšie pole pôsobnosti, ako napr. bunkový cyklus, apoptóza, presun proteínov v rámci bunky, signálna transdukcia, účasť pri zápalovej odpovedi a v mozgu účasť na neurotransmisii, neuroplasticite, neuromorfogenéze, alebo aj synaptogenéze.<sup>3,5–8</sup>

V rámci nervového systému sa 14-3-3 proteíny nachádzajú priamo v synapsách, kde sa zúčastňujú na procesoch ako fungovanie a lokalizácia iónových kanálov. Jedným z príkladov sú členovia rodiny draslíkových kanálov s dvoma P doménami (KCNKs), ktorých lokalizáciu a expresiu riadia práve 14-3-3 proteíny.<sup>2</sup> KCNKS predstavujú tzv. „únikové kanály“ (z anglického „leak channels“). Tieto proteínové kanály sú zodpovedné za membránové elektrické prúdy na pozadí, ktoré sú v mozgu prítomné vždy počas pokoja. Tieto prúdy vedú narásť okamžite na vyššiu stabilnú hodnotu ako odpoveď na zmenu napätia. V CNS sú tieto proteínové kanály exprimované vo vysokej miere a predpokladá sa, že ich úlohou je hlavne kontrola excitability (vzrušivosti) prostredníctvom elektrických prúdov na pozadí. Zaujímavá je aj podrodina proteínov TASK, tzv. „na kyseliny citlivé K<sup>+</sup> kanály s dvoj-pórovou doménou“ (z anglického „two-pore-domain acid-sensitive K<sup>+</sup> channel“), ktorá inhibuje K<sup>+</sup> prúdy extracelulárnym oxyslením. Pokusy s TASK proteínmi odhalili, že iba kanály spolupracujúce so 14-3-3 proteínmi sa nachádzali priamo v bunkovej membráne a mohli zabezpečiť významné K<sup>+</sup> prúdy smerom von, kdežto väčšina zmutovaných TASK proteínov ostávala v cytoplazme.<sup>29</sup> Toto zistenie poukazuje nato, že interakcia 14-3-3 proteínov so špecifickými TASK proteínmi by mohla regulovať zhromažďovanie a presúvanie iónových kanálov na povrch membrány, čo ovplyvňuje samotnú excitabilitu neurónov.

Celá škála pôsobnosti rodiny 14-3-3 proteínov z nich robí veľmi zaujímavé ciele vhodné práve pre základný molekulárny výskum nie len v rámci psychiatrie. Zvýšenie/zníženie koncentrácie 14-3-3 proteínov v CNS prostredníctvom rôznych terapeutických prístupov sa ponúka ako zaujímavá nová alternatíva možnej liečby psychických porúch. Fokusačia na 14-3-3 proteíny, či už priamo, alebo nepriamo, sa javí ako vhodná pre najbližšie dekády základného molekulárneho výskumu v psychiatrii. Nakoľko však ide o pomerne novú oblasť výskumu, je nevyhnutné detailne preskúmať a prehĺbiť znalosti o samotnej funkcii a význame 14-3-3 proteínov v rámci psychiatrie a následne realizovať ciele klinické skúšanie nových terapeutík.

## ZÁVER

Účasť 14-3-3 proteínov v mnohých metabolických dráhach, spolu s proteín-proteínovými interakciami, je v súčasnosti nespochybniteľná. Bolo by preto vhodné zamerať sa na význam dysfunkcie 14-3-3 proteínov v rámci duševných porúch, nakoľko sú tieto proteíny primárne exprimované v CNS. V budúcich klinických štúdiách by

bolo vhodné zamerať sa na interakčných partnerov a mechanizmus účinku 14-3-3 proteínov vo vzťahu ku konkrétnym duševným poruchám. Následne bude veľkou výzvou identifikovať pravých modulátorov a regulátorov kaskád, rovnako ako identifikovať kľúčové body, ktoré definujú, kde a ako dochádza k dysfunkcii v 14-3-3 sprostredkovanej signalizácii v rámci duševných porúch.

Psychiatrická prax by tak mohla byť mimoriadne obohatená senzitivnými a špecifickými biomarkermi, ktoré by upresňovali a objektivizovali subjektívne a súčasne variabilné symptomatické hodnotenia. V súčasnosti totiž psychiatrická prax nemá k dispozícii žiaden objektívny, spoľahlivý a dostatočne validný laboratórny test na stanovenie klinickej diagnózy.

## LITERATÚRA

- Berg D, Holzmann C, Riess O. 14-3-3 proteins in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4 (9): 752–762.
- Munier CC, Ottman Ch, Perry MWD. 14-3-3 modulation of the inflammatory response. *Pharmacol Res* 2021 Jan; 163: 105236.
- Antunes ASLM, Saia-Cereda VM, Crunfli F et al. 14-3-3 proteins at the crossroads of neurodevelopment and schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2022; 23 (1): 14–32.
- Johnson C, Crowther S, Stafford MJ et al. Bioinformatic and experimental survey of 14-3-3-binding sites. *Biochem J* 2010; 427 (1): 69–78.
- Gao X, Lin Y, Li Q et al. 14-3-3 $\gamma$  regulates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and lactation in dairy cow mammary epithelial cells by inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPKs and up-regulating mTOR signaling. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 16622–16641.
- Habib T, Sadoun A, Nader N et al. AKT1 has dual actions on the glucocorticoid receptor by cooperating with 14-3-3. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 439: 431–443.
- Oda H, Kastner DL. Genomics, biology and human illness: advances in the monogenic autoinflammatory diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43: 327–345.
- Li F, Huang Y, Huang YY et al. MicroRNA-146a promotes IgE class switch in B cells via upregulating 14-3-3 $\sigma$  expression. *Mol Immunol* 2017; 92: 180–189.
- Fan X, Cui L, Zeng Y et al. 14-3-3 Proteins are on the crossroads of cancer, aging, and age-related neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3518.
- Sengupta A, Liriano J, Bienkiewicz EA et al. Probing the 14-3-3 isoform-specificity profile of protein-protein interactions stabilized by Fusicocin A. *ACS Omega* 2020; 5 (39): 25029–25035.
- Bunney TD, De Boer AH, Levin M. Fusicocin signaling reveals 14-3-3 protein function as a novel step in left-right patterning during amphibian embryogenesis. *Development* 2003; 130 (20): 4847–4858.
- Navarrete M, Zhou Y. The 14-3-3 Protein Family and Schizophrenia. *Fron Mol Neurosci* 2022; 15: 857495.
- Lee GS, Zhang J, Wu Y, Zhou Y. 14-3-3 proteins promote synaptic localization of N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) in mouse hippocampal and cortical neurons. *PLoS One* 2021; 16: e0261791.
- Middleton FA, Peng L, Lewis DA et al. Altered expression of 14-3-3 genes in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2005; 30: 974–983.
- Schubert KO, Föcking M, Cotter DR. Proteomic pathway analysis of the hippocampus in schizophrenia and bipolar affective disorder implicated 14-3-3 signaling, aryl hydrocarbon receptor signaling, and glucose metabolism: Potential roles in GABAergic interneuron pathology. *Schizophr Res* 2015; 167 (1–3): 64–72.
- Sivagnanasundaram S, Crossett B, Dedova I et al. Abnormal pathways in the genu of the corpus callosum in schizophrenia pathogenesis: a proteome study. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1: 1291–1305.
- Föcking M, Dicker P, English JA et al. Common proteomic changes in the hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder and particular evidence for involvement of cornu ammonis regions 2 and 3. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 477–488.
- Qing Y, Liya S, Yang Ch et al. Dysregulated 14-3-3 Family in Peripheral Blood Leukocytes of Patients with Schizophrenia. *Sci Rep* 2016; 6: 23791.
- Rivero G, Gabilondo AM, García-Sevilla JA et al. Up-regulated 14-3-3 $\beta$  and 14-3-3 $\zeta$  proteins in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of psychotropic treatment. *Schizophr Res* 2015; 161 (2–3): 446–451.
- Zhao Y, Coulson EJ, Su X et al. Identification of 14-3-3 epsilon as a regulator of the neural apoptotic pathway for chronic-stress-induced depression. *iScience* 2021; 24 (2): 102043.
- Nanavati D, Austin DR, Catapano LA et al. The effects of chronic treatment with mood stabilizers on the rat hippocampal post-synaptic density proteome. *J Neurochem* 2011; 1993 (3): 617–629.
- Choi MR, Hwang S, Park GM et al. Effect of fluoxetine on the expression of tryptophan hydroxylase and 14-3-3 protein in the dorsal raphe nucleus and hippocampus of rat. *J Chem Neuroanat* 2012; 43 (2): 96–102.
- Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 155–174.
- Ganne A, Balasubramaniam M, Mainali N et al. Physiological consequences of targeting 14-3-3 and its interacting partners in neurodegenerative diseases. *Int Jour Mol Sci* 2022; 23 (24): 15457.
- Sadik G, Tanaka T, Kato K et al. Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: Implications for the mechanism of tau aggregation. *J Neurochem* 2009; 108: 33–43.
- Gu Q, Cuevas E, Raymick J, Kanungo J, Sarkar S. Downregulation of 14-3-3 proteins in Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* 2020; 57 (1): 32–34.
- Pandey GN, Dwivedi Y. What can post-mortem studies tell us about the pathoetiology of suicide? *Future Neurol* 2010; 5 (5): 701–720.
- Semančíková E, Tkáčiková S, Talian I et al. Potencionálne proteíny samovrážd – pilotná štúdia. *Psychiatrie* 2018; 22 (2): 54–59.
- Rajan S, Preisig-Müller R, Wischmeyer E et al. Interaction with 14-3-3 proteins promotes functional expression of the potassium channels TASK-1 and TASK-3. *J Physiol* 2002; 545 (1): 13–26.