

## PharmDr. Jana Rečková Hroudová, PhD.

Farmakologický ústav, 1. lékařská fakulta, UK a VFN v Praze

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta, UK a VFN v Praze

Oddělení klinické farmakologie, VFN v Praze

### Mitochondriální funkce v neuropsychofarmakologii

Hlavní funkcí mitochondrií je tvorba energie ve formě ATP. Kromě toho jsou mitochondrie také hlavním zdrojem reaktivních forem kyslíku (ROS), podílejí se na homeostáze buněčného vápníku a jsou zapojeny do řady intracelulárních procesů, spojených s přenosem signálu. Narušená funkce mitochondrií vede ke snížené produkci ATP, zvýšené tvorbě ROS, ke změnám v nitrobuňčném kalciumu, oxidativnímu stresu a apoptóze.

Mitochondriální dysfunkce se projevují velmi různorodě a jsou zahrnuty v etiologii řady neuropsychiatrických onemocnění, včetně afektivních poruch, schizofrenie, demence, Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, epilepsie.

Úvod práce shrnuje současný stav mitochondriálních dysfunkcí u deprese, bipolární afektivní poruchy a Alzheimerovy choroby. Dále je práce členěna do tří oblastí vlastního výzkumu, *in vitro* modely, *in vitro* účinky psychofarmak a klinicky orientované studie.

Cybridy (cytoplazmatické hydridy) byly použity jako *in vitro* model k výzkumu mtDNA a jejího vlivu na řadu biochemických parametrů, např. na aktivity komplexů elektronového transportního řetězce (ETC), na tvorbu ROS, etc. Studovali jsme mitochondriální dysfunkce způsobené bodovou mutací mtDNA podjednotky komplexu I, experimenty byly provedeny v lidských 143B cybridech obsahující homoplastickou mutaci *MT-ND1*. Spektrofotometricky, fluorescenčně a metodou respirometrie s vysokým rozlišením byly stanoveny vybrané biochemické parametry. Byly pozorovány zvýšené aktivity komplexu II, II+III a citrátsyntázy. Mitochondriální respirace podpořená substráty komplexu I byla významně snížena, tvorba ATP přes substráty komplexu I byla významně snížena.

V mitochondriích izolovaných z prasečích mozků jsme studovali *in vitro* účinky psychofarmak. Byly hodnoceny účinky vybraných kognitiv a nootropik. Mitochondriální respirace a tvorba peroxidu vodíku byly vlivem testovaných látek minimálně ovlivněny. Většina testovaných léčiv byla inhibitory MAO-A, z čehož můžeme usuzovat, že inhibice MAO-A by se mohla podílet na neuroprotektivních účincích klinicky používaných kognitiv a nootropik. Míru inhibice MAO-A je vhodné hodnotit u nově vyvíjených léčiv na léčbu Alzheimerovy nemoci.

*In vitro* byla testována také farmakologicky odlišná antidepresiva a stabilizátory nálady. Všechny testované látky zvýšily nebo neovlivnily aktivitu citrátsyntázy. Aktivita komplexů elektronového transportního řetězce (ETC) byla snížena, nejvýrazněji u komplexů I a IV. Respirační rychlost byla testovanými antidepresivy při vyšších koncentracích inhibována, stabilizátory nálady ji téměř neovlivňovaly. Všechna testovaná antidepresiva inhibovala aktivitu MAO, lišila se rozdílnou inhibiční účinností, typem inhibice a specificitou pro izoformy MAO-A a MAO-B. Stabilizátory nálady aktivitu MAO neovlivňovaly.

Výše zmíněné metody byly modifikovány pro měření vybraných parametrů v krevních destičkách u pacientů s depresí, bipolární afektivní poruchou a pacientů s Alzheimerovou nemocí. Byly měřeny aktivity komplexů ETC a mitochondriální respirace v krevních destičkách. Sledované parametry lze hodnotit jako „state“ nebo „trait“ markery onemocnění, snadno měřitelné v periferní krvi. Výsledky těchto klinicky orientovaných studií napomáhají bližší znalosti patofyziologie vybraných onemocnění.

**Reference:**

Lim SC, Hroudová J, Van Bergen NJ, Lopez Sanchez MI, Trounce IA, McKenzie M. Loss of mitochondrial DNA-encoded protein ND1 results in disruption of complex I biogenesis during early stages of assembly. *FASEB Journal* 2016; 30(6): 2236-2248.

Singh N, Hroudová J, Fišar Z. *In vitro* effects of cognitives and nootropics on mitochondrial respiration and monoamine oxidase activity. *Molecular Neurobiology* 2017; 54(8): 5894-5904.

Hroudová J, Fišar Z, Kitzlerová E, Zvěřová M, Raboch J: Mitochondrial respiration in blood platelets of depressive patients. *Mitochondrion*, 2013; 13(6): 795-800.