

morfismů nejen dopaminových receptorů, ale také receptorů pro oxytocin nebo serotoninového transportéru, avšak nálezy nejsou zdaleka konzistentní. Důvody jsou diskutovány v závěru.

Epigenetické vlivy

Epigenetika studuje změny v genové expresi, které ovlivní výsledný fenotyp. Jak již název napovídá, sleduje vlivy stojící „mimo“ samotnou genetickou informaci, tedy změny, které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Epigenetické mechanismy se tak dotýkají kovalentních modifikací chromatinu (DNA-histon- proteinový komplex v buněčném jádře). Jedná se zejména o metylaci cytosinu v DNA a acylaci/deacylaci histonů. Tyto změny pak účinkují jako jistý most mezi danou nascentní genetickou informací a environmentálními vlivy. V jistém ohledu se však i v tomto případě jedná o vlivy prostředí, protože tyto epigenetické mechanismy lze ovlivnit i xenobiotiky. V terapii některých onemocnění (nádorová onemocnění, demyelinizační onemocnění a právě schizofrenie) se skutečně začínají tyto možnosti zkoumat - v terapii psychotických onemocnění např. způsoby modifikace histondeacetylázy (HDAC) vorinostatem (clinicaltrials.gov).

Aktuálním tématem dneška je však dobrá základní znalost epigenetických vlivů na léčebnou odpověď olanzapinu.

Demethylace DNA

Modifikace chromatinu demethylací DNA v kortexu hraje roli při formování paměti (67, 68). Je známo, že methylace DNA genu pro receptor 5HT_{2A} v polymorfním místě T102C ovlivňuje expresi receptoru (69). V mozcích pacientů se schizofrenií byla post mortem detekována snížená methylace DNA promotoru receptoru 5HT_{2A}. Toto zjištění bylo potvrzeno v DNA extrahované ze slin pacientů se schizofrenií (69). Methylace cytosinu genu pro receptor 5HT_{2A} v polymorfním místě T102C stanovované ze slin by mohla sloužit jako terapeutický biomarker u schizofrenie (69).

Deacetylase histonů (HDAC)

Histondeacetylázy HDAC9, HDAC10, HDAC11 jsou specificky koexprimovány v dopaminergních a noradrenergických neuronech, zatímco v serotonergních drahách ani neuronech senzitivních na neuropeptidy exprimovány nejsou (70). Podobně i zvýšená acetylace histonů podáváním inhibitorů histon deacetylázy v preklinickém experimentu zlepšuje kognitivní funkce u myši (71, 72).

Obecné prediktory léčebné odpovědi na antipsychotika

Jako možné prediktory odpovědi na antipsychotika byly zkoumány prediktory založené na neurovizuálních metodách, biochemické prediktory v krvi, mozkomíšním moku a také genetické prediktory (65). Mezi negenetické prediktory se řadí jednak vyšší aktivita a integrita prefrontálního kortexu a nižší poměr metabolitu dopaminu ku metabolitu serotoninu v cerebrospinální tekutině: homovanilová kyselina: 5-hydroxyindolacetic kyselina (65).

Pro další vývoj onemocnění je vcelku jisté důležitá adekvátní léčba schizofrenie hned od počátku. Kumulovaná doba všech neléčených fází onemocnění je pro další průběh velkou záležitostí, je dokonce škodlivější než celkový počet relapsů (78).

Včasně léčení každého relapsu je nejen prediktorem akutní, ale i dlouhodobé léčebné odpovědi. Je také známo, že období před započatím léčby je negativní prediktivní faktor pro dlouhodobou úspěšnost léčby (78).

* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

**frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

Závěr

Nálezy asociací genových polymorfismů s léčebnou odpovědí nejsou konzistentní (krom prokázaného vlivu polymorfismů CYP a PgP), a tak jsou genetické a epigenetické

prediktory léčebné odpovědi na olanzapin zatím vzdálené klinické aplikaci. Je mnoho důvodů, proč se často nedaří závěry studií replikovat. Mezi ně můžeme zařadit heterogenitu populace, rozdílnou medikaci (molekulární cíl účinku), malý vzorek pacientů, absenci měření hladin (!) účinné látky, rozdílnou dobu pro sledování odpovědi/chybění odpovědi, rozdílné škály pro hodnocení léčebné odpovědi.

Jako prediktory léčebné odpovědi je možné, s různou měrou úspěšnosti, použít celou řadu genetických, biochemických i neurovizuálních parametrů. Neurovizuální abiochemické metody jsou mimo zaměření tohoto článku; existuje řada publikací i přehledů na toto téma (65, 81, 82). Podobně byly zkoumány i biochemické prediktory odpovědi na antipsychotika, zejména analýza metabolitů dopaminu a serotoninu, popř. glycinu, noradrenalinu nebo kortizolu v mozkomíšním moku nebo i v krvi (65), nicméně jejich klinická validita je také sporná. Jako relativně spolehlivý, jednoduchý, přímočarý prediktor budoucí absence terapeutické odpovědi se jeví časná odpověď na léčbu (2 týdny) (7). I časná odpověď na léčbu však může být ovlivněna adekvátními hladinami a tím i polymorfismy ovlivňujícími farmakokinetiku. Jako praktičtější než genotypizace se doposud jeví terapeutické monitorování plazmatických hladin, a to jak z pohledu nastavení správné dávky antipsychotika, tak i pro validní predikci terapeutické odpovědi. Pokud totiž pacient neodpovídá na terapii jen z důvodu subterapeutické nebo supratherapeutické plazmatické koncentrace, nemůže být absence terapeutické odpovědi ve 2. týdnu terapie validním ukazatelem dlouhodobé odpovědi.

Práce vznikla za podpory grantu

MUNI/G/1464/2018: Nové směry v bioanalytických přístupech pro personalizovanou farmakoterapii schizofrenie a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1292/2019), kterou poskytl MŠMT.

LITERATURA

- Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C, eds. Postupy v léčbě psychiatrických poruch. 2. ed. Praha: Medical Tribune 2008.
- Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1534–1540.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics

- olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.
- Stone JM, Raffin M, Morrison P, McGuire PK. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24: 953–964.
- Češková E. Farmakorezistentní schizofrenie. Česká a Slo-

venská psychiatrie 2007; 103: 190–197.

- Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A, Meyer S, Kühn KU, Klingberg S, Heuser I, et al. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients—is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 370–378.
- Chen YL, Chen KP, Chiu CC, Tai MH, Lung FW. Early pre-