

# Molekulární orchestr v mozku

Ptala se Kateřina Helán Vašků



Čemu vděčíme za to, že si dokážeme přečíst knížku, poslechnout písničku nebo si informaci zapamatovat do druhého dne? Mají psychické nemoci genetický původ? A kolik by stál vývoj zcela nového psychofarmaka? Na tyto a spoustu dalších zajímavých otázek odpovídá neurolog Ladislav Vyklický

**? Jak daleko pokročily naše znalosti o fungování mozku? A dá se říct, že se vývoj oproti minulosti zrychluje?**

Říká se, že se každých čtyři až pět let informace z oblasti biologického výzkumu zdvojnásobí. Z hlediska výzkumu navíc máme nyní k dispozici nové technologie, které umožňují nový pohled na věc. Především se jedná o využití optických technik – jde o lepší, speciální mikroskopy umožňující velmi

vysoké rozlišení. Díky nim se tak dnes můžeme podívat na proteiny v mozku, jež jsme dřív vůbec nebyli schopni vidět. Druhou oblast, která je velmi experimentálně zajímavá, představuje využití optogenetických technik založených na metodě cílené stimulace nervových buněk světlem. To umožňuje různě si „hrát“ s molekulami v mozku, kdy pomocí světla „zapínáme“ a „vypínáme“ celé mozkové okruhy.

**? Díky novým technologiím jsme se tedy podívali do mozku „hlouběji“ než dřív?**

Jde spíš o expanzi informací, které spolu vzájemně souvisejí. Samozřejmě, mozek se nevyvíjí pouze na molekulární úrovni, ale i na úrovni buněčné, jako celý systém. Především díky novým poznatkům z genetiky lze však nyní používat modely, které dřív prostě nebylo možné vytvořit. Na molekulární úrovni pak můžeme například

sledovat, jakým způsobem se chová ten který receptor, který můžeme i různě geneticky upravit.

**? Lze říct, kolik procent mozku už se podařilo zmapovat?**

Celkově vám na to bohužel neodpovím. Nicméně na molekulární úrovni – to znamená, kde se vyskytuje jaký protein – toho víme asi poměrně dost. Je však třeba říct, že se v mozku odehrává určitá „hra proteinů“, kterou lze přirovnat k orchestru: Jedna skupina interaguje s druhou, vzájemně se ovlivňují, jedna začíná tam, kde druhá končí. Představte si, že máte stovky proteinů, jež spolu takto hrají nějaký koncert. A pokud nastane

a smysl toho, co dělám, spočívá v analytické práci – tedy v poznání toho, jak věci fungují. Mozek vlastně rozebírám na úplně „prvočinitele“: na synapse čili nervová spojení a na jednotlivé receptory nervových buněk. U těch pak popisují, jak fungují – že mají určitou strukturu, chování nebo že existuje pravděpodobnost, jak se budou chovat, pokud se tam něco změní. Ovšem jak dané věci přesně souvisejí s vědomím, podvědomím nebo nevědomím, to dost dobře nevím.

**? Čím konkrétně se zabýváte ve svém výzkumu?**

Zabývám se tím, jak na buněčné a molekulární úrovni funguje nervová tkáň.

funguje normálně – tedy u zdravých jedinců – i v případě, kdy se poškodí, což může vést k různým poruchám. Patří mezi ně například halucinace u schizofrenie nebo demence u Alzheimerovy choroby.

**? Jaké výstupy si od svého výzkumu slibujete?**

Odpověď určitým způsobem „rozdvojujím“. V prvé řadě podle mě není cílem základního výzkumu mít něco, co je aplikované nebo co se prodá či koupí. Cílem základního výzkumu je poznání, a to na nejlepší možné úrovni. Na druhou stranu samozřejmě část mé práce zasahuje i do aplikovaného výzkumu týkajícího se vývoje nových látek.

## ” Mutace glutamátového receptoru zodpovídá například za halucinace u schizofrenie

nějaký problém, jde o záležitost celého orchestru. Takže to, že jsme zmapovali, jaké proteiny se v mozku vyskytují, ještě zdaleka neznamená, že jsme mu porozuměli.

**? Jak se díváte z hlediska neurologie na lidské vědomí: Je funkcí neuronů, nebo jde o něco složitějšího?**

Odpovím vám oklikou. Nepovažuji se za žádného filozofa

Konkrétně se zaměřuji na výzkum glutamátu, respektive kyseliny L-glutamové, která patří k nejvýznamnějším neuroprůběhům – látkám způsobujícím přenos vzruchu mezi nervovými buňkami. Právě správnému fungování glutamátového systému vděčíme za to, že si můžeme přečíst knížku, poslechnout hudbu nebo si něco zapamatovat. Na molekulární úrovni zkoumám, jak tento systém

**? Kam váš aplikovaný výzkum směřuje?**

Díky výzkumu dnes víme, že glutamát působí na membránových strukturách nervových buněk zvaných glutamátové receptory. Dále víme, že mutace jednoho z receptorů vyvolávají minimálně čtyři onemocnění: ranou epilepsii, která nastupuje v dětství, a je tedy geneticky podmíněná, autismus, schizofrenii a mentální postižení. Náš výzkum se zmíněnými



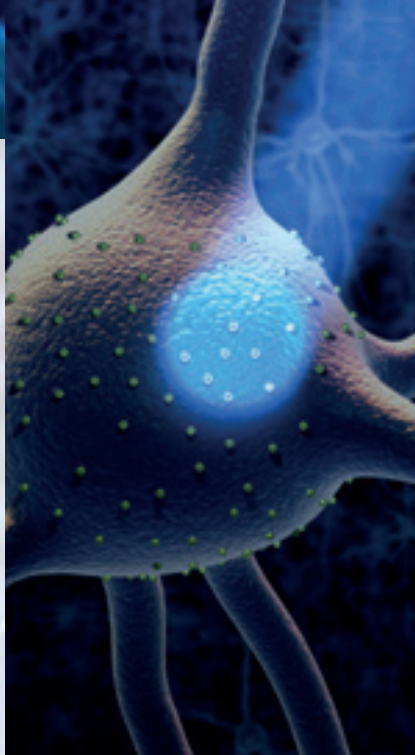
### Ladislav Vyklický

V roce 1981 dokončil studia lékařské fakulty Univerzity Karlovy a následně se zaměřil na obor neurobiologie, který studoval na řadě zahraničních institucí. V současnosti působí na Oddělení buněčné neurofyziologie Fyziologického ústavu Akademie věd České republiky, kde se dlouhodobě zabývá výzkumem komunikace mezi nervovými buňkami a glutamátovým systémem, jehož poruchy souvisejí s řadou neuropsychiatrických onemocnění, jako je schizofrenie či Alzheimerova choroba. Je předsedou Vědecké rady Fyziologického ústavu AV ČR a členem Akademického sněmu AV ČR. **100+1**

chorobami zabývá, ale samozřejmě tím nekončí – naopak. Nemocí způsobených mutacemi glutamátových receptorů může být mnohem víc.

### **? Jak vypadá současná situace s léčbou chorob, jako je schizofrenie nebo autismus?**

Když to řeknu velmi laicky, mozek se v tomto smyslu stále považuje za černou krabici, kam něco dáte a něco z ní vypadne. Například po podání určité léčivé látky se člověk cítí lépe – nemá deprese, halucinace a podobně. Druhá věc je, že pokud chcete zmíněnou látku rozvíjet dál, musíte znát příčinu, proč se to děje – musíte onu krabici otevřít a dívat se, kde a co se s kterou látkou děje. A zjistit, zda při léčbě cílíte na správné místo, nebo poruchu ovlivňujete nepřímo. Komplexita



**Optogenetické techniky v neurologii stavějí na cílené stimulaci neuronů světlem**

benzodiazepiny [pozn. red. – první lék ze zmíněné skupiny byl objeven roku 1955 a dodnes jde o jedna z nejčastěji předepisovaných psychofarmak na úzkostné stavy, depresivní poruchy i epilepsii]. Vývoj léků na duševní onemocnění odstartoval zhruba v padesátých letech minulého století, kdy se objevilo první antipsychotikum a první antidepresiva. Na jednu stranu se tak tehdy ustavily základní kategorie dodnes užívaných léčiv, na druhé straně se postupně od řady směrů léčby upustilo. Samozřejmě přišla léčiva nové generace, ale z uvedeného základu víceméně čerpáme dodnes.

### **? Jaký podíl na vývoji nových látek na léčení duševních chorob mají farmaceutické firmy?**

Je třeba říct, že farmaceutická firma není žádná „mesiášská“ organizace, která by měla za úkol spasit lidstvo nebo plnit podobně vznosné poslání. Je to prostě fabrika, jež vyrábí produkty, chce z nich mít svůj zisk, a jestliže profituje, investuje peníze do dalšího výzkumu. Samozřejmě, pokud taková investice na vývoj nového léku činí pět miliard dolarů, pak už si velmi dobře rozmyslíte, zda se budete zabývat nějakou úplně novou převratnou látkou, která „udělá díru do světa“, nebo nikoliv. V dnešním relativně nepoznaném prostředí mozku si do takového rizika troufné jít málokdo.

### **? Počítá se v budoucnu v neurologii s využitím různých mechanických stimulací, třeba ve formě nanorobotů? A jak se na ně díváte?**

Nerad bych se dostal mezi dva mlýnské kameny ve smyslu závěrů, které

### **Laboratorní zvířata lze při výzkumu psychických nemocí využít jen omezeně – o tom, jak se cítí, nám totiž mnoho neřeknou**

mozku je neuvěřitelná a bez poznání příčin a souvislostí se s léčbou nelze posunout. Právě proto se v otázce farmakologických léčiv duševních poruch zas tak moc neděje. Například schizofrenie zůstává nevléčitelnou nemocí. Léky sice umožní potlačit její příznaky, ale neexistuje žádná pilulka, jež by zajistila, že se nemocný uzdraví a bude žít zcela běžný život.

### **? Lze tedy říct, že se léčba duševních chorob za poslední desetiletí příliš neposunula?**

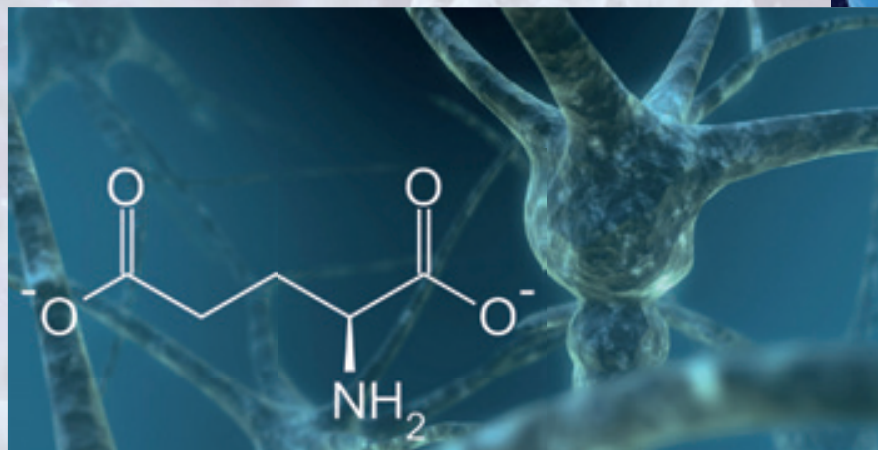
To se samozřejmě obecně říct nedá. Například když můj otec [pozn. red. – Ladislav Vyklický starší se narodil roku 1925 a působil rovněž jako neurolog a neurofyziolog]

„Že jsme zmapovali, jaké proteiny se v mozku vyskytují, ještě zdaleka neznamena, že jsme mu porozuměli

nastupoval na psychiatrickou kliniku v Dobřanech, neexistoval jediný lék na psychiatrická onemocnění mimo

jsou i nejsou pravdivé. Samozřejmě se různé stimulace v oblasti mozku využívají už dnes, ovšem jejich použití

je poněkud omezené. Limitace spočívá například v tom, že zmíněná zařízení nezabrání degeneraci tkáně – řeší prostě symptomy, nikoliv příčiny. Například u Parkinsonovy choroby se u pacientů projevuje třes, který souvisí se smrtí většiny – asi devadesátí procent – nervových buněk v jejich mozku. V tomto stadiu můžete zbylé buňky „popohnat“ stimulací i zákroky a stav pacienta se zlepší. A bude dobrý, dokud neodumře řekněme devětadvadesát procent neuronů. V takovém případě se však nejedná o léčbu, ale o snižování negativních příznaků choroby, které nemocnému výrazným způsobem ulehčí. Nemoc jako takovou ovšem nevyлéčí ani nezabrání jejím pozdějším důsledkům. Takže podobné řešení je sice velmi pozitivní, na druhou stranu však nejde po příčině věci.



který konkrétní gen u kterého dítěte by mohl být poškozený a způsobit propuknutí nemoci, musíte v prvé řadě vědět, o jaký gen se jedná. Sice víme, že Parkinsonova nemoc či schizofrenie mají silné genetické predispozice, ale

**Přibližně polovina všech synapsí v mozku využívá glutamát pro přenos informace**

propuknutím stojí minimálně dva faktory. Prvním z nich je vnější okolí, kdy se může jednat například o infekci (je prokázáno, že výskyt schizofrenie se zvýšil kupříkladu po masových epidemiích chřipek) nebo o důsledek špatné výživy. Mimo to však existují jasné genetické faktory, přičemž ovšem nevíme, o které geny konkrétně jde a jakým způsobem jsou poškozeny. U některých z nich máme sice určité tušení, ale ty zodpovídají zřejmě jen za některé „části“ nemoci. Navíc při výzkumu narážíme na další problém – je totiž velmi obtížné schizofrenii a duševní nemoci obecně zkoumat. Žádný potkan vám samozřejmě neřekne, že má halucinace nebo depresi, a pokud ho budete léčit, nedá vám zpětnou vazbu, jestli se po podaných léčích cítí duševně lépe. **100+1**

## ” Parkinsonova nemoc má silné genetické predispozice; zatím však nevíme, o jaké konkrétní geny se jedná

**? Nepomůže v budoucnu třeba přesnější a včasná diagnostika, například u zmíněné Parkinsonovy choroby?**

Opět se dostáváme k meritu věci, kterým je poznání. Jak jsem již zmínil, celá řada nervových i duševních onemocnění má určitou genetickou predispozici. Ale abychom vůbec mohli zkoumat,

laicky řečeno – „hledej v kupce sena gen, který za to může“.

**? Takže víme, že některé duševní nemoci jsou způsobeny geneticky, ale nevíme, o jaké konkrétní geny se jedná?**

Ano. Je však nutné říct, že třeba u schizofrenie víme, že za jejím