

---

# SOUBORNÉ REFERÁTY

---

## Historický přehled vzniku molekulární psychiatrie

---

Šerý O., Zvolský P.<sup>1</sup>, Didden W.<sup>2</sup>

Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie, Ústav biochemie, Přírodovědecká fakulta, MU, Brno, vedoucí ústavu prof. RNDr. V. Mikeš, CSc.  
Psychiatrická klinika I. LF UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. J. Raboch, DrSc.<sup>1</sup>  
GHC Research Institute, Houston, TX, USA, ředitel ústavu prof. W. Didden, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

---

### Souhrn

Obor molekulární psychiatrie vznikl v posledních dvou desetiletích. Základním úkolem oboru molekulární psychiatrie je výzkum molekulárních příčin psychických poruch a objasňování patogeneze psychických poruch. Základním cílem oboru molekulární psychiatrie je zkvalitnění diagnostiky a léčby psychických poruch, čímž by molekulární psychiatrie měla významnou měrou přispět především ke zlepšení komfortu pacientů s psychickými poruchami. Cílem tohoto příspěvku je zmapování nejdůležitějších okamžiků historie vzniku oboru molekulární psychiatrie a připomenutí poněkud opomíjených souvislostí, které hrály při vzniku molekulární psychiatrie svou roli.

**Klíčová slova:** molekulární psychiatrie, historie, psychofarmakologie, genetika, PCR, DNA, genom, microarray, Cajal, Gall, Mendel.

### Summary

Šerý O., Zvolský P., Didden W.: **Historic Overview of Establishment of Molecular Psychiatry**

Molecular psychiatry was established in the last twenty years. The basic mission of molecular psychiatry is the research of the molecular causes of mental disorders and the explanation of the pathogenesis of mental disorders. The basic aim of molecular psychiatry is to improve the quality of diagnostics and the treatment of mental disorders which should lead to better comfort of mentally ill patients. The aim of this contribution is mapping of the most important moments in history of the establishment of molecular psychiatry and the highlighting of marginalized contexts that play a role in the establishment of molecular psychiatry.

**Key words:** molecular psychiatry, history, psychopharmacology, genetics, PCR, DNA, genome, microarray, Cajal, Gall, Mendel.

*Čes. a slov Psychiat., 102, 2006, No. 5, pp. 246–249.*

---

Původ psychických poruch zůstal člověku po dlouhá tisíciletí záhadou. Teprve poslední staletí podhalila roušku tajemství funkce mozku.

V 18. století, ještě před tím než byla nervová tkáň podrobena analýze pod mikroskopem, převládal názor z dob řeckého lékaře Galéna, který předpokládal, že mozek a mícha secernují tekutinu, která je nervy přepravována k povrchu těla. Teprve mikroskop odhalil skutečnou strukturu nervové tkáně. Můžeme říci, že v současnosti mají neurovědy asi dvousté narozeniny. První detailní popis nervových buněk podali Camillo Golgi a Santiago Ramon Y Cajal.

Golgi vyvinul techniku barvení neuronů stříbrem a jejich následného pozorování pod mikroskopem a všimnul si rozdílu mezi dendrity a axony. Cajal použil techniku popsanou Golgim a zjistil, že

nervová tkáň se skládá z jednotlivých buněk, které tvoří síť a nikoliv, že nervová tkáň je jakousi kontinuální sítí – jakousi pavučinou. Cajal poté koncipoval tzv. neuronovou doktrínu, která říká, že neurony jsou elementárními signálními jednotkami nervového systému.

V roce 1920 americký embryolog Ross Harrison zjistil na tkáňových kulturách, že z osamocených kultivovaných neuronů vyrůstají axony a dendrity. Harrison také potvrdil Cajalovu myšlenku, že růstový konus, který se nachází na konci rostoucího axonu, je důležitý pro vývoj a růst axonu ke svému cíli.

Fyziologické experimenty s nervovým systémem začaly o něco dříve než experimenty, které objasnily vlastní strukturu nervového systému, a to po roce 1700, kdy italský lékař a fyzik Luigi Galvani

zjistil, že živoucí svaly a nervy produkují elektrinu. Moderní elektrofyziologie pak vyrostla z poznatků v 19. století.

Farmakologie se začíná rozvíjet koncem 19. století a je spjata se jmény jako Paul Ehrlich, Claude Bernard a John Langley. Ti zjistili, že různé látky interagují nikoliv přímo s buňkami, ale s receptory umístěnými na jejich povrchu, což položilo základ ke studiu chemických základů komunikace mezi nervovými buňkami.

Počátek studia chování psychologickými metodami lze datovat někdy na počátek vzniku věd - někdy do období vzniku řecké filozofie. V 17. století byl důležitý příspěvek René Descarta a Johna Lockeho. V devatenáctém století pak byly důležité poznatky Charlese Darwina, který studoval zvířecí chování jako model lidského chování v kontextu s evoluční teorií. Tento jeho výzkum dal vzniknout etologii - což je nauka o studiu chování živočichů v přirozených podmínkách. Později pak vzniká experimentální psychologie - zabývající se studiem lidského a zvířecího chování za kontrolovaných podmínek.

Biologický a psychologický koncept poprvé dohromady spojil německý lékař a neuroanatom - Franz Joseph Gall, který předložil na konci 18. století tři radikálně nové názory:

1. Veškeré chování má původ v mozku.

2. Jednotlivé oblasti cerebrálního kortexu kontrolují specifické funkce. Gall neuvádí mozek jako jeden orgán, ale jako soubor 35 orgánů, z nichž každý má svou specifickou mentální funkci.

3. Centrum každé mentální funkce se posiluje jejím užíváním stejně jako svaly se posilují cvičením. Gall se domníval, že aktivním posilováním jednotlivá centra rostou a na jejich místech se na povrchu lebky objevují hrboly. Zvrásnění lbi pak znázorňuje, která centra jsou posílena, tedy více funkční. Gall došel tak daleko, že srovnával osobnostní charakteristiky s hrboly na lebce. Jeho psychologie, založená na distribuci hrbolů na vnější straně lebky, se začala nazývat frenologie.

Velmi zdařilý román známého holandského romanopisce a básníka Theuna de Vriese „Haydnova hlava“ popisuje napínavé až detektivní pátrání po lebce skladatele Haydna, která záhadně zmizí z rakve a zároveň popisuje nelehkou životní dráhu dr. Galla.

Gallovy názory byly kolem roku 1820 prozkoumány francouzským fyziologem Pierrem Flourensem, který zjistil v experimentech na zvířatech, že specifické oblasti mozku nejsou odpovědné za specifické chování, nicméně potvrdil to, že mozkové hemisféry se účastní všech mentálních pochodů.

V polovině 19. století britský neurolog J. Hughlings Jackson poukázal studiemi epilepsií na to, že motorické a senzorické funkce mohou být přímo asociovány s různými částmi cerebrálního kortexu. Jeho studie byly později dále rozpracovány německým neurologem Karl Wernickem, anglic-

kým fyziologem Charlesem Sherringtonem a Ramonem Y Cajalem pod teorií tzv. celulárního konektivismu.

Ve dvacátém století se rozvíjejí nové vědní obory, které do značné míry urychlily poznávání mozku. Není náhodou, že psychofarmakologie a molekulární biologie, které se ve dvacátém století staly základními pilíři neurobiologie, se rozvíjely a doposud se rozvíjejí asi nejrychleji, protože jsou úzce spojeny s komerčními zájmy farmaceutických společností. Molekulární biologie v psychiatrii dostala zelenou především v USA, kde je obecně na molekulárně-biologické studie vynakládáno nejvíce finančních prostředků na světě [5]. Neurobiologie začala využívat ještě tzv. neurozobrazovací metody, které výraznou měrou zejména v posledních letech ovlivnily pohled neurobiologů na fyzickou lokalizaci jednotlivých mozkových funkcí.

Psychofarmaka se od padesátých let dvacátého století stala základním nástrojem moderní psychiatrie. Již ve velmi hluboké minulosti naši předkové znali rostliny, které byly schopné navodit vizuální, zvukové, hmatové, čichové či chuťové halucinace anebo uměle vyvolat psychózy. Nikoho jistě nepřekvapí, že psychiku ovlivňující rostliny hrály a dodnes mnohdy hrají důležitou úlohu při náboženských obřadech mnohých kultur. Je tedy již po věky známo, že psychiku lze ovlivňovat požíváním různých látek. V roce 1806 se podařilo izolovat první alkaloid - morfin. Od té doby se postupně začíná vytrácet „magično“ účinků některých rostlin. V devatenáctém století již byly kromě opiátů užívány i bromidy, a to ke snižování sexuální aktivity. První preparát ze skupiny barbituratů Barbital (dnes Veronal) se začal v klinické praxi užívat už od roku 1903. Z psychostimulujících léků byly v devatenáctém století k dispozici efedrin a kofein. Počátkem dvacátého století byl efedrin chemicky zkoumán a pozměněn až do podoby dnešního amfetaminu, který byl za druhé světové války zneužíván v bojujících armádách. Metamfetamin dnes patří mezi nejužívanější drogy v České republice. Za druhé světové války švýcarský chemik Albert Hofmann zjistil halucinogenní účinky dietylaminu kyseliny lysergové (LSD). Všechny objevy psychofarmakologie byly psychiatrům málo platné v léčbě psychóz až do padesátých let dvacátého století. V roce 1952 dostávají psychiatři do rukou chlorpromazin a reserpin. Vývoj antihistaminik, iniciovaný francouzskými chirurgy a anesteziology, vedl k syntéze chlorpromazinu, který měl zabránit přehnané reakci organismu po rozsáhlých traumatech a chirurgických zákrocích. V indočínské válce se lékaři snažili po dobu transportu francouzských vojáků do mateřské země zpomalit jejich metabolismus umělým podchlazením a tzv. lytickými směsmi, které mimo jiné obsa-

hovaly také chlorpromazin. Vojáci pak byli nadměrně klidní a velmi apatičtí, čehož se pařížští psychiatři pokusili využít u psychicky nemocných. Byli překvapeni, že pacienti se nejen zklidnili, ale vymizely u nich i halucinace a bludy. A tak bylo na světě první psychofarmakum, které se do dnes užívá k potlačování příznaků schizofrenie [3].

Reserpin byl dlouho znám indické medicíně jako lék proti „šilenství“ v podobě rostliny Rauwolfia serpentina, ale teprve roku 1952 se podařilo účinnou látku z rostliny izolovat. Reserpin prokázal zklidňující a hypotenzivní účinky, ale na druhé straně asi u 10 % pacientů vyvolával těžké deprese, vysvětlené jeho působením na depleci serotoninu, což pak dalo základ pro tzv. monoaminovou hypotézu poruch nálad.

Dnes psychiatři využívají nepřehledné množství psychoaktivních látek k léčbě duševních poruch a vývoj nových psychofarmak jde velice rychle vpřed. Každoročně se na trh dostává několik nových preparátů, které jsou rok od roku stále dokonalejší v omezení svých vedlejších účinků a ve větší cílenosti jejich účinků. Prudký rozvoj psychofarmakologie znamenal zásadní převrat nejen pro psychiatrii, ale i pro výzkum. Psychofarmakologie umožnila uchopit psychiku na materiální úrovni.

Molekulární psychiatrie je obor, který vznikl v průběhu posledního desetiletí dvacátého století. V roce 1996 vznikl nový časopis *Molecular Psychiatry*, který již svým názvem začal razit nový termín „molekulární psychiatrie“. Dnešní molekulární psychiatrie zahrnuje poznatky především z molekulární a buněčné biologie a z integrativních neurověd, jakožto i z klinického výzkumu, jehož součástí je genetika, patofyziologie, zobrazovací metody a psychofarmakologie. Molekulární psychiatrie se stává vědou, integrující poznatky z těchto oborů, nicméně, jak již její název naznačuje, nosným pilířem molekulární psychiatrie je v současné době molekulární biologie.

### **Co výrazně ovlivnilo vznik molekulární psychiatrie?**

Kořeny genetiky nutno hledat v době dávno před Mendelem. Celý proces domestikace hospodářských zvířat, který začal v Mezopotámii nejméně 4000 let př. n. l., by nebyl myslitelný bez vědomí dědičnosti takových znaků jako je temperament a velikost. Většina předmendelovských teorií dědičnosti nebyla v podstatě ničím jiným než rozvíjením představy, na kterou přijde téměř každý prostým selským rozumem, že totiž znaky rodičů se nějakým způsobem mísí v dětech, a to více či méně v každém z nich. Není třeba pochybovat o tom, že přesně tento pohled na dědičnost má naprostá většina lidí i dnes.

Mendel si všimnul skutečnosti, jak obtížné je analyzovat komplexní znaky a záměrně si ke stu-

diu zvolil takové znaky, které vykazovaly pouze jednoznačné, dobře definované, nespojitě rozdíly typu černý nebo bílý. Mendel svoji práci „Versuche über Pflanzen-Hybriden“ prezentoval v roce 1866 na půdě Brněnské přírodovědecké společnosti a ta ji v témž roce publikovala ve svém sborníku. Tato práce zapadla a teprve v roce 1900 se dostala do vědeckého povědomí prostřednictvím práce Hugo de Vriese a Carla Corrense. Correns tvrdil, že na hlavní principy přišel sám v náhlém záblesku geniality, nicméně Mendelovu práci četl v listopadu 1899 a byl studentem botanika Nägeliho, který udržoval aktivní korespondenci s Mendelem.

Anglický lékař sir Archibald Garrod v té době studoval vzácnou chorobu – alkaptonurii, při které se u pacientů vyvíjí artritida a jejich moč se na vzduchu zbarvuje tmavě. V roce 1902 společně s Williamem Batesonem, tehdejšími čelnými anglickými genetiky, vyslovil předpoklad, že alkaptonurie není nic jiného než to, co Mendel nazval recesivním znakem, přičemž pacienti zdědili oba subaktivní geny.

Pokusy o vysvětlení dědičnosti nejznámějších psychických poruch se objevují takřka ihned po znovuobjevení Mendelových zákonů, ovšem jen v rámci možností daných tehdejšími znalostmi a metodami – to je hlavně na bázi genealogie, epidemiologie a statistiky. Vývoj genetiky v psychiatrii je bezesporu spjat s objevem struktury DNA Watsonem a Crickem v roce 1953 a s rozvojem technik molekulární biologie a genetiky. Objev struktury DNA znamená další převrat ve vědě a pro psychiatrii znamená možnost zkoumat příčiny duševních poruch na materiální úrovni. Množství rodinných, adopčních studií a studií na dvojčatech se začalo objevovat již před těmito rozhodujícími objevy v době přibližně od 40. let, nicméně většina těchto studií byla prováděna od 60. let 20. století [4]. Ani studium genetického podkladu alkoholismu nebylo v tomto směru výjimkou [2]. Tyto studie potvrdily, že lidská psychika má výraznou dědičnou složku, nicméně neumožňovaly zjistit, poruchy kterých genů se na daných psychických poruchách podílejí. To v plné míře umožnil až teprve objev metody řetězové polymerázové reakce – PCR. Američan Kary Mullis v roce 1983 jel svým automobilem a při jízdě na dálnici ho napadla skvělá myšlenka. Dálnice v jeho myslí reprezentovala sekvenci templátové DNA, zatímco automobily znázorňovaly DNA polymerázu. Ještě v roce 1983 koncipoval metodu PCR a první článek využívající této metody byl publikován v roce 1985. V roce 1993 dostává Kary Mullis Nobelovu cenu za chemii. Metoda PCR umožňuje selektivně amplifikovat vybraný úsek DNA in vitro, čímž odpadá do té doby nutné klonování DNA v mikroorganismech.

PCR se po roce 1985 postupně začíná zavádět do psychiatrického výzkumu, kde umožňuje cílený výzkum vlivu polymorfismů DNA na fenotyp

jakým je například alkoholismus [1]. PCR se využívá především při tzv. asociačních studiích, které se tak v současnosti stávají jedním ze základních nástrojů molekulární psychiatrie.

Asociační studie srovnávají skupiny zdravých a nemocných nespřízněných osob co do frekvencí alel různých polymorfismů. Projekt lidský genom, který byl oficiálně nastartován v roce 1991, zahrnoval patnáctiletý program, v průběhu kterého byl mapován a sekvenován postupně celý lidský genom. V roce 2003 skončila poslední pětiletka tohoto projektu.

V dnešní době je zmapováno asi 6 milionů tzv. SNP polymorfismů (single nucleotide polymorphism) a je známa cDNA asi 30 000 genů. V mozku se vyskytují tisíce funkčních genů, což znamená, že existují desítky tisíc polymorfismů, které by se mohly podílet na lidské psychice. A právě zde přichází ke slovu molekulární psychiatrie, která by měla zabránit necílenému hledání příčin psychických poruch v této zvěti informací. Molekulární psychiatrie, jak již bylo řečeno, integruje poznatky z mnoha neurovědných oborů, a tak DNA polymorfismy nejsou zkoumány náhodně, ale na základě znalostí buněčné biologie, neurofyziologie, psychofarmakologie, neurozobrazovacích metod atd. Mluvíme pak o tzv. polymorfismech kandidátních genů. A tak se okruh statisíců polymorfismů zužuje na desítky až tisíce. Nicméně pokrok jde vpřed mílovými kroky a zdá se, že se trend studia kandidátních genů v průběhu krátké doby změní na studium „všeho se vším“ za vydatné pomoci výpočetní techniky a nanotechnologií. V posledních letech lze sledovat překotný vývoj technik umožňujících rychlou analýzu DNA. Nejedná se již jen o kapilární sekvenátory, tzv. RealTime PCR systémy atd., ale o vývoj DNA mikročipů – microarray. Princip mikročipů je založen na hybridizaci sekvenčně si odpovídajících úseků DNA. DNA mikročipy v molekulární psychiatrii umožňují nejen srovnávání exprese genů po

aplikaci, např. psychofarmaka, což začínají využívat farmaceutické společnosti při vývoji nových psychofarmak, ale v současné době jsou již próby pro většinu známých polymorfismů naneseny na několik málo čipů, což umožňuje sledovat frekvence polymorfismů různých genů v souvislosti s psychickými poruchami. Metodika DNA mikročipů nyní umožňuje provádět asociační studie srovnávající soubory pacientů s kontrolními soubory co do frekvence milionů polymorfismů v průběhu hodin! Ačkoliv se to nyní v souvislosti s pořizovacími náklady zařízení pro analýzu pomocí mikročipů zdá nepravděpodobné, DNA mikročipy zlevní výzkum asi padesátkrát ve srovnání s dosavadní praxí.

Další žhavou novinkou posledních let jsou tzv. mikroelektronické DNA čipy, které využívají elektrického proudu k přenosu DNA na čipu a k urychlení hybridizace. Na obzoru jsou i další nové technologie, takže lze očekávat, že shora zmíněné technologie DNA čipů budou brzy zastaralé.

Nejen prudký rozvoj molekulární biologie, neurozobrazovacích metod a psychofarmakologie má podíl na rozvoji molekulární psychiatrie, ale v nejbližších letech lze očekávat výraznější vliv informatiky, výpočetní techniky, matematiky a fyziky, které mají s neurovědami společné nosné téma, jakým je struktura neuronu a neuronových sítí a zpracování, přenos a uchování informací. Je jen otázkou času, kdy se poznatky z tohoto pole vědeckého výzkumu začnou výrazněji uplatňovat i v psychiatrii. Výzkum programového vybavení mozku, tedy softwaru, se zdá být budoucností pro neurobiologii v době, kdy se ukáže, že výzkum hardwaru již dospívá k závěrečné fázi, a to bez očekávaných výsledků.

#### *Poděkování*

*Tento projekt byl podpořen Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR – IGA MZ ČR č. NR 8137-3/2004.*

## LITERATURA

1. Šerý, O., Slabý, O., Zvolský, P.: Genetika alkoholismu II: Souhrn asociačních studií z let 1990-2002 – dopaminové receptory. Čes. a slov. Psychiat., 100, 2004, 5, s. 284-294.
2. Šerý, O., Zvolský, P.: Genetika alkoholismu I: Rodinné a adopční studie a studie dvojčat. Čes. a slov. Psychiat., 97, 2001, 7, s. 332-335.
3. Švestka, J., Češková, E., Náhunek, K.: Psychofarmaka v klinické praxi. Grada Publishing, Praha, 1995.
4. Zvolský, P.: Rozvoj genetiky v psychiatrii. Avicenum, Praha, 1990.
5. Zvolský, P., Šerý, O.: Pokroky psychiatrie a psychofarmakologie z hlediska vývoje molekulární biologie a genetiky. Psychiatrie, 4, 2000, Suppl. 1, s. 17-21.

*Dodáno redakci: 2. 1.- 2006*

*Po skončení recenzního řízení: 16. 3. 2006*

*RNDr. Omar Šerý, Ph.D.  
Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie  
Ústav biochemie  
Přírodovědecká fakulta MU  
Kotlářská 2  
611 37 Brno  
e-mail: omarsery@sci.muni.cz*