

A pszichózisok molekuláris architektúrája, valamint ennek kapcsolata a neurokognitív funkciókkal és a pszichoszociális stresszel

OTKA projekt záró beszámoló

Összeállította: Kéri Szabolcs, témavezető

Összefoglalás

A projekt során a szkizofrénia formakörébe tartozó mentális zavarokhoz kapcsolódó molekuláris mechanizmusok, a kognitív funkciók és a pszichoszociális behatások közötti összefüggéseket vizsgáltuk. Elsősorban a neuregulin 1 (NRG1) és az AKT kaszkád korrelátumaira voltunk kíváncsiak. Kimutattuk az NRG1 kockázati genotípusa (pszichózis konverzió magas kockázatú állapotból) és az intenzív negatív érzelmi környezet (expressed emotion) közötti kapcsolatot. Az NRG1 által aktivált AKT foszforiláció összefüggött a betegséghez társuló szenzoros kapuzási zavarral (P50 habituáció) és a hippocampus szerkezetével. E mechanizmusok egészséges személyek körében összefüggtek a delusiv tendenciákkal és a habituációval. Az NRG1-gyen felül kimutattuk a ZNF804 kapcsolatát a figyelmi funkciókkal, az FMRP pedig az elemi vizuális jelfeldolgozással korrelált (utalás a fragilis X szindróma és a szkizofrénia összefüggésére). A társas működések zavara interperszonális tranzakciók alatt redukálódott oxytocin felszabadulással társult, amely a negatív tünetek jelentős varianciáját magyarázta, és élettani szinten a habituációval függött össze. Csökkent habituációt és abnormális inger-jutalom kapcsolatokat találtunk dopamin agonistákat szedő Parkinson-kóros betegeknél, amely korrelált a pszichózis-jellegű szubklinikai tünetekkel. Végül adatokat nyertünk a pszichológiai trauma és a szkizofrénia kapcsolatáról, kimutatva, hogy ez rosszabb neuropszichológiai teljesítménnyel társul, míg a vizuális jelfeldolgozást nem érinti.

Summary

We investigated the relationship among the molecular mechanisms of schizophrenia-spectrum disorders, neurocognition, and psychosocial functions. We focused on the correlates of neuregulin 1 (NRG1)-induced AKT phosphorylation. Results indicated that the risk genotype of NRG1 (psychosis conversion from high risk states) influences reaction to harsh interpersonal criticism (expressed emotion). NRG1-induced AKT activation correlated with sensory gating (P50) habituation and structural anomalies of the hippocampus. In non-clinical individuals, these mechanisms were related to delusiv tendencies and habituation. Beyond NRG1, we obtained data on the relationship of attentional functions and ZNF804, as well as the relationship between early visual processing and FMRP (a potential link to fragile X syndrome). Impairments in psychosocial functions were associated with decreased oxytocin release during interpersonal interactions, which explained a major portion of variance in negative symptoms, and it was related to habituation. Less habituation/aberrant stimulus-reward associations were present as an effect of dopamine agonists and striatal deficits in Parkinson's patients, which were related to psychosis-like features. Finally, we studied the role of psychological trauma in schizophrenia and found that it is associated with worse neuropsychological functions but unaltered early visual processing.

Általános vonatkozások

Alapvető célkitűzésünk az volt, hogy megértsük a szkizofrénia neurobiológiai (genetikai, neurokémiai, gyógyszerhatástani), kognitív pszichológiai (a vizuális információfeldolgozás mechanizmusai, elemi asszociatív tanulás) és szociálpszichológiai aspektusai közötti összefüggéseket.

A feladat nehézségét a kutatás dominánsan interdiszciplináris jellege adta. A kijelölt munkatervhez viszonyítva három új kutatási terület került megnyitásra, amelyet az eredményeink logikai folytatása és a terület gyors fejlődése tett szükségessé: (1) az oxytocin-rendszer, a szkizofrénia és pszichológiai trauma összefüggései; (2) a szkizofréniában tapasztalható pszichotikus tünetek és a Parkinson-kórt kísérő pszichotikus és egyéb nem-motoros tünetek közötti hasonlóságok; (3) szkizotípiás személyiségvonások neurokognitív és molekuláris korrelátumai. Az új kutatási irányok révén nemzetközi együttműködések alakítottunk ki (Rutgers University, USA; Haifa University, Israel; Al Quds University, Palestine).

A kutatás két központban zajlott: az eredeti terveknek megfelelően a Semmelweis Egyetem (SE) Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikája, valamint a kutatóhely váltást követően a Szegei Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézete. A kutatóhely váltás azonban nem volt elvágólagos: a projektben mindvégig részt vett az eredeti kutatóhely is. Kiemelt jelentőségűnek tartom, hogy a kutatási támogatás segítségével sikerült megalapozni az új Országos Pszichiátriai Központ ilyen irányú tevékenységét is. A kutatási projekt során dr. Bódi Nikoletta, résztvevő kutató, sikeresen megvédte PhD téziseit. Nem egyetemi/akadémiai központok közül kiemelkedő kutatási partner volt a Kecskeméti Megyei Kórház pszichiátriai osztálya és gondozója, valamint a Nyíró Gyula Kórház.

A kutatási támogatás jelentősen hozzájárult az infrastruktúra fejlesztéséhez. A SE klinikáján új neuropszichológiai és molekuláris genetikai labort állítottunk fel (épület átalakítás, bebútorozás, légkondicionálás). Ehhez az OTKA pályázaton túl más forrásokat is bevontunk (alapítványi és ipari támogatások). A forrásfelhasználás négy fő területet fedett le: molekuláris biológia (pl. új PCR készülékek), humán erőforrás (külső kutatók bevonása), elektrofiziológia és a számítógépes park frissítése olyan nagykapacitású eszközökkel, amelyek különleges feladatokra is alkalmasak (pl. MRI felvételek kvantitatív értékelése)

Az elért tudományos eredmények összefoglalása

1. Kimutattuk, hogy az NRG1 gén korábban azonosított polimorfizmusa fokozza a pszichózis-konverzió kockázatát és az interperszonális stresszre (expressed emotion, EE) mutatott érzékenységet, amely valós személyközi interakciókat követő tünetfokozódás formájában mutatkozott meg. A kognitív funkciók közül a figyelem és a rövid távú emlékezet befolyásolja az interperszonális stresszrel szembeni ellenálló képességet, míg a nyelvi, vizuális-téri funkciók és a hosszú távú memória nem. Az evolúciós pszichiátria szempontjából figyelemre méltó módon az NRG1 kockázati variáns korrelált a kreativitással.

2. Az EE kapcsán a kompenzációs mechanizmusok összefüggnek a kognitív funkciókkal (rövid távú memória és figyelem), ezek jobb hatékonysága csökkenti a stresszválaszt. Az alapvető perceptuális funkciók deficitje ettől független jelenség, és a figyelmi kapacitás allokációjával nem minden esetben javítható. A pozitív tranzakciók vizsgálatára kidolgoztuk a „secret sharing” (bizalomjátssza) feladatot, valamint kimutattuk annak pszichobiológiai korrelátumait az oxytocin felszabadulás kapcsán szkizofréniában és egészséges kontrollszemélyeknél. A betegek csoportjában a csökkent oxytocin felszabadulás szignifikánsan kapcsolódott a negatív tünetek súlyosságához, amely a pszichoszociális funkciók prediktora. A társas funkciók, az arousal-habituáció és az oxytocin kapcsolatának élettani alapmechanizmusa lehet a habituáció dinamikája riasztási reakció során (pl. a bőrgalván-reflex habituációja). Figyelemre méltó, hogy a csökkent habituáció nemcsak az oxytocin-rendszerrel, de a NRG1 által indukált AKT aktivációval is összefügg.

3. Szkizofréniában az NRG1-indukált AKT-foszforiláció perifériás lymphocytákban specifikusan károsodik összehasonlítva az enyhébb tünettánú pszichózisokkal, viszont nem függ össze a neuropszichológiai funkciókkal. Ezzel ellentétben korrelál bizonyos elektrofiziológiai mutatókkal (P50 habituáció) gyógyszerrel nem szedő, első epizódos pácienseknél. A csökkent P50 habituáció a negatív szociális behatásokra és ingerterhelésre mutatott fokozott érzékenységgel függ össze. Az AKT-foszforiláció mértéke korrelál a hippocampus térfogatával is, ami összhangban van az elektrofiziológiai eredménnyel, mivel a P50 habituáció egyik feltételezett strukturális alapja a hippocampus és a prefrontalis cortex ép kapcsolata.

4. Monozigóta ikerpárokban elsőként mutattuk ki, hogy perifériás lymphocytákban a NRG1-indukálta AKT foszforiláció csökkenése elsődlegesen a szkizofréria kialakulásával jár együtt, egészséges ikerpároknál a foszforiláció mértéke alig marad el a kontrollszemélyekétől. Kimutattuk továbbá, hogy a foszforiláció mértéke egészséges személyek esetében korrelál a gondolkodás delusiv jellegű torzításainak mértékével, illetve élettani szinten a riasztási reakció (bőrgalván-reflex) habituációjával: csökkent NRG1-indukálta AKT foszforiláció kisebb habituációval és erőteljesebb kognitív torzítással jár együtt. A delusiv torzítások összefüggnek az érzelemszabályozás zavarával, amely pszichoterápiával javítható. Végezetül leírtuk, hogy a szkizofréria és a bipoláris zavar kapcsán teljes genom asszociációs vizsgálatokkal kimutatott CACNA1C polimorfizmus összefügg az AKT-rendszer aktivációjával, ami felveti a feszültségérzékeny kalcium-csatornák és a kalciumhoz kapcsolódó másodlagos hírvivő utak patofiziológiai jelentőségét pszichotikus kórképekben.

5. Első pszichotikus epizódjukat átélő szkizofrén páciensek esetében a vizuális kontrasztérzékenység fokozott, amely a kis térbeli és magas időbeli frekvenciájú ingerek esetében volt szignifikáns (a magnocellularis vizuális pálya érintettsége). Ezzel szemben az alacsony térbeli frekvenciájú vizuális ingerek tanulása és spatialis referenciakeretbe helyezése magasabb hibaszázalékkal történik szkizofréniában, amely összefügg a hippocampus térfogatával. A vizuális fenotípus molekuláris vonatkozásai alátámasztják a szkizofréria idegfejlődési elméletét. Szkizofrén betegeknek jellegzetes vizuális diszfunkció tapasztalható, amely hasonlít a fragilis X szindrómához. Post mortem vizsgálatok szerint a fragilis X protein (FMRP) szintje csökkent szkizofréniában, ami valószínűleg a diszfunkcionális szinaptikus plaszticitás egyik összetevője. Eredményeink szerint a csökkent FMRP protein és az emelkedett mRNS szint korrelál a vizuális deficittel (kontrasztérzékenység, mozgáskoherencia).

6. Krónikus szkizofréniában mind a jutalom-, mind a büntetés-vezérelte inger-válasz tanulás mértéke homogén módon korrelál a pszichoszociális funkciók szintjével, abban az esetben is, ha a klinikai tünetek potenciális mediáló hatását kiszűrjük. Érdekes módon a jutalomfüggő inger-válasz tanulás összefügg az alpha-synuclein gén expressziójával, ami összhangban van az állatkísérletes modellekkel. Ez a mechanizmus elsősorban az affektív tünetekkel állhat kapcsolatban, illetve a pszichózisokat kísérő addikciók részmechanizmusa lehet. Dopamin agonista gyógyszerek (pramipexol, ropinirol), amelyeket a Parkinson-kór kezelésében használnak, ezzel pontosan ellentétes hatást váltanak ki: fokozzák az irreleváns inger-jutalom asszociációk kialakulását, amely szerepet játszhat a pszichotikus tünetekben.

7. A szkizofréniával kapcsolatos egyre összetettebb molekuláris architektika vonatkozásában a ZNF804A gén teljes genom asszociációs vizsgálattal igazolt pszichózis-kockázati variánsa és a figyelem végrehajtó komponense közötti asszociációt igazoltuk egészséges személyek esetében. A teljes genomra kiterjedő asszociációs vizsgálatok által azonosított öt új génlókusz (MIR137,

PCGEM1, CSMD1, MMP16, CNNM2), amely nemcsak a szkizofrénia, hanem a malignus daganatok patogenezisében is szerepet játszhat, egyöntetűen kapcsolatban áll az NRG1 indukálta AKT foszforilációval.

8. A humán vizsgálati eredményeket a kutatási fázis legutolsó részében állatkísérletes modellel egészítettük ki, amelyben szerepelnek a humán kognitív tesztek megfelelői, szociális behatások (izoláció) és neurokémiai változások (glutamát-dopamin kölcsönhatás). A genetikai aspektust a szelektív tenyésztés modellezte (poligénes öröklődés, bizonytalanul meghatározott génekkel).

A pályázat révén elért szakmai szervezeti és humán erőforrás fejlesztések

A szervezeti fejlesztés kapcsán kiemelendő, hogy a pályázati támogatás nagyban hozzájárult az Országos Pszichiátriai Központ új molekuláris biológiai és neuropszichológiai laboratóriumának kialakításához.

PhD hallgatók képzése: dr. Bódi Nikoletta, a pályázat résztvevője, sikeresen megvédte PhD fokozatát.

Publikációk

26 megjelent, 1 elektromosan publikált in extenso folyóirat-közlemény (26 nemzetközi, 1 hazai szakfolyóiratban). A közlemények összesített impact faktora: 139.5. (Részleteket lásd az elektronikus pályázati rendszerben.)

Hasznosítások

A mai napig a szkizofrénia rutin diagnózisa, a betegséggel kapcsolatos sérülékenység, a terápiás válasz és a funkcionális kimenetel felbecslése interjúval és klinikai skálákkal történik. A kognitív pszichológiai, elektrofiziológiai, agyi strukturális és funkcionális eltérések tárháza – kiegészítve a molekuláris biológiai markerekkel – lehetőséget kínálnak az objektívebb klinikai felbecsléshez. A pályázat révén - a fentiekben részletezetteknek megfelelően – számos ilyen megfigyeléssel járultunk hozzá a szakirodalomhoz. Az FMRP, az AKT és az alpha-synucleinnel kapcsolatos eredmények új gyógyszerhatástani pontok kiinduló alapjai is lehetnek. Ezek átfogó, multientrikus, randomizált és kontrollált vizsgálatokat követően alkalmasak lehetnek a klinikai gyakorlatban történő használatra is. Sajnos a világszerte jellemző finanszírozási forráshiány miatt ezek a vizsgálatok váratnak magukra. A delusiv szerveződés és az érzelemszabályozás kapcsán feltárt összefüggések a pszichoterápiában közvetlenül hasznosíthatók.