

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **APVV-14-0840**

Interakcia nitregickej, neurotrofickej a endokrinnnej signalizácie v etiopatogenéze schizofrénie

Zodpovedný riešiteľ **MUDr. Igor Riečanský, PhD.**

Príjemca **Centrum experimentálnej medicíny SAV - Ústav normálnej a patologickej fyziologie**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

Centrum experimentálnej medicíny SAV
Biomedicínske centrum SAV

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

Univerzita Viedeň, Rakúsko
Masarykova univerzita Brno, Česká republika
Ústav experimentálnej medicíny Maďarskej akadémie vied, Maďarsko

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo užitočné vzory, ktoré sú výsledkami projektu

-

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

--- ROVNÝ, Rastislav - MARKO, Martin - KATINA, Stanislav - MURÍNOVÁ, Jana - ROHÁRIKOVÁ, Veronika - CIMROVÁ, Barbora - REPISKÁ, Gabriela - MINÁRIK, Gabriel - RIEČANSKÝ, Igor. Association between genetic variability of neuronal nitric oxide synthase and sensorimotor gating in humans. In Nitric Oxide-Biology and Chemistry, 2018, vol. 80, p. 32-36. (4.367 - IF2017). ISSN 1089-8603.

--- CHMELOVÁ, Magdaléna - BALAGOVÁ, Lucia - MARKO, Martin - VRANKOVÁ, Stanislava - CEBOVÁ, Martina - JEŽOVÁ, Daniela - RIEČANSKÝ, Igor - HLAVÁČOVÁ, Nataša. Behavioral alterations induced by post-weaning isolation rearing of rats are accompanied by reduced VGF/BDNF/TrkB signaling in the hippocampus. In Neurochemistry International, 2019, vol. 129, art. 104473. (3.994 - IF2018). ISSN 0197-0186.

--- MARKO, Martin - RIEČANSKÝ, Igor. Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress. In Cognition, 2018, vol. 174, p. 94-102. (3.354 - IF2017). ISSN 0010-0277.

--- CHMELOVÁ, Magdaléna - JEŽOVÁ, Daniela - RIEČANSKÝ, Igor - HLAVÁČOVÁ, Nataša. Post-weaning social isolation of rats induces reduction in the gene expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the hippocampus. In General Physiology and Biophysics, 2019, vol. 38, no. 4, p. 365-368. (1.309 - IF2018). ISSN 0231-5882.

--- MURÍNOVÁ, Jana - HLAVÁČOVÁ, Nataša - CHMELOVÁ, Magdaléna - RIEČANSKÝ, Igor. The evidence for altered BDNF expression in the brain of rats reared or housed in

social isolation: a systematic review. In *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 2017, vol. 11, article 101, p. 1-10. (3.104 - IF2016). ISSN 1662-5153.

--- I. Riečanský: Oxid dusnatý v patogenéze psychických porúch, pozvaná plenárna prednáška, 18. celostátní konferencie biologické psychiatrie s medzinárodnou účasťou, 12.-15.6.2019, Luhačovice, organizátor: Spoločnosť pro biologickú psychiatriu.

Uplatnenie výsledkov projektu

Získali sme cenné nové poznatky o neuronálnych procesoch správania a psychických procesov. Naše výsledky svedčia o tom, že v etiopatogenéze schizofrénie hrá významnú úlohu kumulatívny efekt bežných rizikových polymorfizmov, čo je dôležité vo svetle súčasných debát o etiopatogenetických mechanizmoch polygénnych multifaktoriálnych chorôb. Naše výsledky tiež potvrdzujú správnosť konceptu endofenotypov (intermediárnych fenotypov) v patogenéze schizofrénie ale aj iných komplexných neuropsychiatrických porúch. Výsledky projektu boli doteraz publikované v 11-tich recenzovaných prácach v zahraničných impaktovaných časopisoch a stretli sa so živým medzinárodným ohlasom (zatiaľ 32 citácií vo WOS). Výsledky projektu sú základom ďalších vedecko-výskumných aktivít a môžu v budúcnosti prispieť k rozvoju nových diagnostických a terapeutických postupov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Riešenie projektu prinieslo viacero originálnych nálezov o genetických, neurobiologických a neurovývinových determinantoch správania a neuropsychiatrických porúch, predovšetkým schizofrénie. Zistili sme, že efektivita senzomotorického gatingu, ktorý je významným endofenotypom schizofrénie, je asociovaná s genetickou variabilitou neuronálnej formy syntázy oxidu dusnatého (nNOS) u ľudí (Rovný a kol. 2018). Nositelia rizikových alel nNOS (a teda zvýšenou genetickou predispozíciou k schizofrénii aj ďalším duševným poruchám) majú zníženú efektivitu gatingu, pričom efekt prítomnosti rizikových alel je aditívny: gating sa zhoršuje so zvyšujúcim sa počtom rizikových alel. Zistili sme tiež, že variabilita nNOS je spojená s neuroticizmom, črtou ktorá súvisí s úzkostnosťou a náchylnosťou k schizofrénii, a efektivita gatingu je mediátorom tohto vzťahu. Ďalšie získané dáta (pamäťový výkon, psychosociálna stresová reaktivita vo vzťahu k schizotypovým črtám) budú predmetom ďalších analýz. V animálnom neurovývinovom modeli schizofrénie, založenom na dlhodobom strese potkanov chovaných v sociálnej izolácii po odstavbe, sme identifikovali signalizačné dráhy NO a neurotrofických faktorov (VGF, BDNF, VEGF), ktoré môžu hrať úlohu v navodení behaviorálnych abnormalít v dospelosti – úzkosti a poruchy senzomotorického gatingu (Chmelová a kol. 2019 a,b). Podávanie spironolaktónu (blokátora mineralokortikoidných receptorov) a neurohormónu oxytocínu napriek očakávaniam nezvrátilo izoláciu navodené behaviorálne zmeny. Získané výsledky celkovo potvrdzujú našu hypotézu o prepojení nitregických a neurotrofickými signálnymi dráhami v neurovývinových procesoch a naznačujú ich význam v etiopatogenéze schizofrénie.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

This project has brought several original findings on the genetic, neurobiological and neurodevelopmental determinants of behavior and neuropsychiatric disorders, in particular schizophrenia. We found that sensorimotor gating, an important schizophrenia endophenotype, is associated with the genetic variability of the neuronal nitric oxide synthase (nNOS) in humans (Rovny et al. 2018). Carriers of nNOS risk alleles, who are at increased risk of developing schizophrenia and other mental disorders, have a decreased gating efficiency, whereby the effect of the presence of risk alleles is additive – gating efficiency decreases with increasing number of risk alleles. We also found that the variability of nNOS is associated with neuroticism, a trait related to anxiety and predisposition to schizophrenia, and that gating is a mediator of this relationship. Additional collected data (memory performance, psychosocial stress reactivity in relationship with schizotypy) will be a subject of subsequent analyses. In an animal model, based on chronic stress of rats reared in social isolation, we identified signaling pathways of NO and neurotrophic factors (VGF, BDNF, VEGF), which can play a role in the induction of behavioral abnormalities in the adulthood, including anxiety and the gating deficit (Chmelová a kol. 2019 a,b). The

administration of spironolactone (a blocker of mineralocorticoid receptors) and the neurohormone oxytocin did not, despite our expectations, reverse the isolation-induced behavioral alterations. Overall, the findings confirm our hypothesis about the connection between nitregeric and neurotrophic signaling pathways in the neurodevelopmental processes and indicate their significance for the etiopathogenesis of schizophrenia.