Abstrakt

Mitochondriální dysfunkce jsou klíčovým faktorem v patofyziologii psychiatrických onemocnění a mohou sloužit jako modulátor a prediktor terapeutické odpovědi. Porozumění mitochondriálním účinkům antipsychotik a antidepresiv je důležité pro propojení jejich terapeutických a nežádoucích účinků s mitochondriálními funkcemi. V této studii jsme používali jako *in vitro* model mitochondrie izolované z prasečích mozků a hodnotili jsme vliv vybraných antidepresiv a antipsychotik na mitochondriální parametry. Byla testovaná vybraná antipsychotika (aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, chlorpromazin, kariprazin, klozapin, levomepromazin, loxapin, lurasidon, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon a zotepin) a antidepresiva (agomelatin, bupropion, escitalopram, fluvoxamin, ketamin, paroxetin, sertralin a vortioxetin). Byly měřeny aktivity komplexů elektronového transportního řetězce I, II+III a IV, citrátsyntázy, malátdehydrogenázy a monoaminooxidázy, stejně jako mitochondriální respirace a tvorba ATP a peroxidu vodíku. Výsledky ukázaly, že většina testovaných antipsychotik a všechna antidepresiva (kromě bupropionu u komplexu II+III) signifikantně inhibovala aktivitu komplexů elektronového transportního řetězce. Plnými inhibitory mitochondriální respirace přes komplex I byla antipsychotika aripiprazol, haloperidol, kariprazin, quetiapin, risperidon a zotepin; z antidepresiv plně inhiboval vortioxetin. Plnými inhibitory respirace přes komplex II byly antipsychotika klozapin, lurasidon, quetiapin a zotepin. Signifikantní změny v produkci ATP byly pozorovány u antipsychotik brexpiprazolu, kariprazinu, loxapinu a lurasidonu, a všech testovaných antidepresiv. Všechna testovaná antipsychotika a antidepresiva agomelatin a vortioxetin signifikantně ovlivnila produkci peroxidu vodíku. Escitalopram, fluvoxamin a sertralin plně inhibovaly aktivitu monoaminooxidázy A; escitalopram, a paroxetin plně inhibovaly aktivitu monoaminooxidázy B. Výsledky tohoto výzkumu naznačují, že dlouhodobá inhibice oxidativní fosforylace může mít vliv na nedostatek ATP v neuronech a přispívat k poškození neuronů při vysokých koncentracích psychofarmak. Mitochondriální účinky testovaných psychofarmak jsou pravděpodobně spojeny s jejich nežádoucími účinky. Aktivace kompenzačních mitochondriálních mechanismů a inhibice monoaminooxidázy ale mohou hrát roli v terapeutických účincích antipsychotik a antidepresiv.

Klíčová slova: Antidepresiva, Antipsychotika, ATP, Elektronový transportní řetězec, Mitochondriální respirace, Monoaminooxidáza, Oxidativní fosforylace, Reaktivní formy kyslíku