



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ**

**ΡΙΣΚ / ΑΚΤ ΣΤΗΝ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ**

**ΤΑΓΚΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

**ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΕΟΝΤΑΡΙΤΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ : ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2019**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΙΚΟΥ ΜΟΝΟΠΑΤΙΟΥ**

**ΡΙΣΚ / ΑΚΤ ΣΤΗΝ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ**

**ΤΑΓΚΑΣ ΧΡΗΣΤΟΣ**

**ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΕΟΝΤΑΡΙΤΗΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ : ΜΟΡΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2019**

Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

**Όνοματεπώνυμο φοιτητή:** Ταγκάς Χρήστος

**Τίτλος:** Ο ρόλος του μονοπατιού PI3K / AKT στην σχιζοφρένεια

**Ημερομηνία παρουσίασης:** 21/ 1 / 2019

**Όνόματα τριμελούς επιτροπής:**

**Επιβλέπων καθηγητής**

Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας, κος Γεώργιος Λεονταρίτης

**Μέλη τριμελούς επιτροπής**

Καθηγήτρια Φυσιολογίας, κα Πατρώννα Βεζυράκη

Καθηγήτρια Φαρμακολογίας, κα Μαρία Κωνσταντή



***Στην οικογένειά μου που πάντοτε πιστεύει σε μένα, σε όλους  
τους ανθρώπους που με στηρίζουν και στον ανηψιό μου, Νικόλα***

## Πρόλογος

Η μελέτη αυτή, πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 2017-2019. Πολλοί άνθρωποι, καθένας από τη δική του πλευρά, συνέβαλαν στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της συγκεκριμένης έρευνας. Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά:

- Τον επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. **Γεώργιο Λεονταρίτη**, επιβλέποντά μου, για την ανάθεση σε μένα του θέματος του μεταπτυχιακού διπλώματος εξειδίκευσης, την παροχή βιβλιογραφικού υλικού, την υποστήριξή του και τις πολύτιμες συμβουλές του. Η συνεργασία μας τα δύο χρόνια που βρίσκομαι στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα υπήρξε πάντα άψογη και δεν μπορώ παρά να εκφράσω τη μεγάλη ευγνωμοσύνη μου για όλα όσα μου έχει προσφέρει. Τον ευχαριστώ θερμά για όλα και ελπίζω να συνεργαστούμε ξανά κάποια στιγμή στο μέλλον, καθώς τον θεωρώ εξαιρετικό δάσκαλο, με απίστευτες γνώσεις πάνω στην φαρμακολογία και ιδίως πάνω στην νευροψυχοφαρμακολογία, καθώς επίσης και έναν ισορροπημένο άνθρωπο που πάντοτε με βοηθούσε σε όλα μου τα βήματα στο μεταπτυχιακό, με κατανόηση και σεβασμό σε όλες μου τις υποχρεώσεις και τα προσωπικά ζητήματα.

- Την Καθηγήτρια Φυσιολογίας, κ. **Πατρώνα Βεζυράκη**, μέλος της τριμελούς επιτροπής, χωρίς τη βοήθεια της οποίας δεν μπορώ να θυμηθώ κανένα στάδιο της πορείας μου αυτά τα δύο χρόνια στην Ιατρική σχολή, αφού ήταν δίπλα μου, με την μεγάλη πείρα της, σε κάθε πρόβλημα που προέκυπτε και σε κάθε μου ερώτηση να με καθοδηγεί. Η ουσιαστική παρουσία, διδασκαλία και φιλία της με βοήθησαν αφάνταστα. Την ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη και για τη συμπαράστασή της όλα αυτά τα χρόνια. Η κ. Βεζυράκη μου έμαθε ότι όταν είναι κανείς πραγματικός δάσκαλος, με άριστη γνώση του αντικειμένου του και με κατανόηση και αλληλεγγύη στον φοιτητή, πετυχαίνει τον κύριο στόχο του ακαδημαϊκού, την παροχή ουσιαστικής παιδείας.

- Την Καθηγήτρια Φαρμακολογίας κ. **Μαρία Κωνσταντή**, μέλος της Τριμελούς Επιτροπής, για την εποικοδομητική κριτική της, τις χρήσιμες συμβουλές της και την άριστη συνεργασία μας όλα τα χρόνια που βρίσκομαι στο Εργαστήριο.



## Περιεχόμενα

Πρόλογος.....	8
1. Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια.....	10
<b>1.1 Συμπτωματολογία της Σχιζοφρένειας</b> .....	11
1.1.1 Θετικά συμπτώματα.....	12
1.1.2 Αρνητικά Συμπτώματα.....	14
<b>1.2 Διαφορική Διάγνωση της Σχιζοφρένειας</b> .....	15
<b>1.3 Τύποι Σχιζοφρένειας</b> .....	17
<b>1.4. Νευροχημικές Θεωρίες</b> .....	19
1.4.1 Θεωρία της ντοπαμίνης.....	19
1.4.2 Θεωρία του Γλουταμινικού Οξέος.....	23
1.4.3 Άλλες Θεωρίες.....	23
<b>1.5 Θεραπεία της Σχιζοφρένειας</b> .....	24
1.5.1 Θεραπεία με αντιψυχωσική αγωγή.....	24
<b>1.6 Αιτιοπαθογένεια της Σχιζοφρένειας</b> .....	26
1.6.1 Γενετικοί Παράγοντες.....	27
2. Εισαγωγή στο σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K – AKT.....	30
<b>2.1 PI3K</b> .....	30
<b>2.2 AKT</b> .....	32
2.2.1 Στόχοι της AKT.....	36
3. Ισομορφές της Akt.....	42
<b>3.1 Ισομορφές της Akt στον εγκέφαλο</b> .....	44
4. Μελέτες Συσχέτισης σχιζοφρένειας με το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt.....	47
<b>4.1. Ζωικά μοντέλα Akt και ψυχωσικές διαταραχές</b> .....	47
<b>4.2 Σηματοδότηση μέσω D υποδοχέων και AKT</b> .....	51
4.2.1 Επίδραση αντιψυχωσικών φαρμάκων στο μονοπάτι της PI3K/AKT.....	56
<b>4.3. Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί της Akt</b> .....	58
<b>4.4. Το μονοπάτι της AKT στη σύνδεση της σχιζοφρένειας με το Σακχαρώδη Διαβήτη</b> ..	73
4.4.1 Ορισμός και περιγραφή του σακχαρώδη διαβήτη.....	76
4.4.2. Σύνδεση της σχιζοφρένειας με το ΣΔ τύπου II και τη σηματοδότηση μέσω Akt..	77
Περίληψη στα ελληνικά.....	81
Summary.....	82
Βιβλιογραφία.....	83

## 1. Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια, πολυδιάστατη νευροαναπτυξιακή διαταραχή που έχει καταταχθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ανάμεσα στις 10 πιο σοβαρές νόσους με τρομερό αντίκτυπο στη ζωή των νοσούντων. Σύμφωνα με τις τελευταίες αναφορές, τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων με σχιζοφρένεια είναι 2 έως και 2,5 φορές υψηλότερα από τον γενικό πληθυσμό (WHO, 2018). Ο όρος σχιζοφρένεια χρησιμοποιείται για να ορίσει μια ομάδα ψυχικών ασθενειών, των οποίων η διάσχιση (αποδιοργάνωση σε διάφορους τομείς της ψυχικής ζωής) είναι το κοινό σημείο αναφοράς. Πρόκειται για μια νόσο χαρακτηριστικό γνώρισμα της οποίας είναι η παραμόρφωση της πραγματικότητας (τόσο του εξωτερικού περιβάλλοντος όσο και του εσωτερικού), η οποία εκδηλώνεται με πληθώρα ψυχικών συμπτωμάτων που στοιχειοθετούν το φαινότυπο της πάθησης.

Ο επιπολασμός της σχιζοφρένειας είναι μεταξύ 0,6% και 1,9% στον πληθυσμό των ΗΠΑ και σε εξίσου μεγάλο βαθμό στην Ευρώπη (Van et al., 2009). Επιπλέον, μελέτες έχουν εκτιμήσει ότι ο ετήσιος επιπολασμός της διαγνωσμένης σχιζοφρένειας στις ΗΠΑ είναι 5,1 ανά 1.000 ζωές (Wu et al., 2006). Η επικράτηση της διαταραχής φαίνεται να είναι ίση σε άνδρες και γυναίκες, ωστόσο στατιστικά η εκδήλωση των συμπτωμάτων εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία στους άντρες παρά στις γυναίκες. Γενικότερα, η εκδήλωση της ασθένειας εμφανίζεται στις αρχές της δεκαετίας των 20 έως τα τέλη της δεκαετίας των 30. Οι άντρες τείνουν να βιώνουν το πρώτο τους επεισόδιο σχιζοφρένειας στην αρχή της δεκαετίας των 20, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν συνήθως το πρώτο τους επεισόδιο στα τέλη της δεκαετίας των 20 ή στην αρχή της δεκαετίας των 30. Σε άτομα άνω των 40 ετών, η πρωτοεμφάνιση ενδείξεων σχιζοφρένειας, αποτελεί εξαίρεση (APA, 2013)

Ο Γερμανός ψυχίατρος Emil Kraepelin (Kraepelin, 1903) θεωρείται ο πατέρας της σύγχρονης ψυχιατρικής νοσολογίας, ο οποίος για πρώτη φορά το έκανε μια διάκριση ανάμεσα στα ψυχικά νοσήματα. Ο Emil Kraepelin ήταν ο πρώτος που διαχώριζε τις ψυχικές διαταραχές με ένα σύγχρονο τρόπο αντίληψης σε διαταραχές που προκύπτουν από κάποια δομική βλάβη του εγκεφάλου, τη σχιζοφρένεια (που τότε την ονόμαζε πρώιμη άνοια) και τις μανιοκαταθλιπτικές ψυχώσεις.

Αργότερα, το 1911 ο Ελβετός ψυχίατρος Eugen Bleuler έθεσε τον όρο σχιζοφρένεια και ο όρος αυτός αντικατέστησε τον όρο της πρώιμης άνοιας (dementia praecox κατά Kraepelin). Το βασικό επιχείρημά του Bleuler ήταν ότι η σχιζοφρένεια εκδηλωνόταν σε έναν ενιαίο καθοριστικό φαινότυπο που υπήρχε σε όλους τους ασθενείς με την ασθένεια. Ο Bleuler προσέγγισε τη σχιζοφρένεια με ψυχολογικό και όχι με νευροπαθολογικό τρόπο. Επέλεξε την ονομασία σχιζοφρένεια, επειδή σήμαινε κυριολεκτικά «ένα μυαλό που κομματιάζεται». Ο Bleuler προχώρησε σε ακόμα μία διάκριση των συμπτωμάτων και τα κατέταξε σε πρωταρχικά, τα οποία εμφανίζονταν σε όλους του τύπους της σχιζοφρένειας ως κοινός ενδοφαινότυπος και δευτερεύοντα. Έπειτα, το 1959 ο Kurt Schneider ανέλυσε περαιτέρω έναν κατάλογο συμπτωμάτων που αναγνωρίζονται εύκολα σε «πρώτης» και «δεύτερης» τάξεως τα οποία θεωρήθηκαν πιο συμβατά με τη διαφορική διάγνωση της σχιζοφρένειας (Lavretsky, 2008).

### **1.1 Συμπτωματολογία της Σχιζοφρένειας**

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Krishna et al., 2014) ταξινομούνται ως θετικά ή αρνητικά. Υπεύθυνος για την κατάταξη των συμπτωμάτων σε θετικά και αρνητικά είναι ο γιατρός John Russel Reynolds από το Westminster Hospital του Λονδίνου. Το 1857 δημοσιεύτηκε μελέτη του στη North London Medical Society με τίτλο «Σχετικά με την Παθολογία των σπασμών» έκανε διάκριση των συμπτωμάτων σε αρνητικά και θετικά ανάλογα με την απάλειψη ή τη μεταβολή/έξαρση των ζωτικών ιδιοτήτων. Ο John Russel Reynolds συμφωνούσε βαθιά με τη βιταλιστική θεώρησης, σύμφωνα με την οποία οι αυξομειώσεις στην επονομαζόμενη «ζωτική ενέργεια» παρήγαγαν συμπτώματα αντίστοιχα με αυτά που όριζε ως αρνητικά (παράλυση, αναισθησία) και θετικά (κράμπα, άλγος, σπασμός και άλλα). Έπειτα ο ορισμός θετικά και αρνητικά συμπτώματα χρησιμοποιήθηκε από τους John Hughlings Jackson και de Clerembault, ο τελευταίος για να περιγράψει το σύνδρομο ψυχονοητικού αυτοματισμού. Ο de Clerembault επέκτεινε τον ορισμό των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων και πρόσθεσε στα θετικά συμπτώματα τις ψευδαισθήσεις, την ηχοποίηση της σκέψης και την συναισθηματική απροσφορότητα, ενώ στα αρνητικά συμπεριέλαβε την υποκλοπή της σκέψης, τις διαταραχές της προσοχής και τις ανακοπές του ειρμού. Ωστόσο, η διάκριση του de Clerembault, αντιτίθεται με την εκτίμηση του John Hughlings Jackson καθώς τα θετικά συμπτώματα δεν προκύπτουν από τα αρνητικά.

Στο τέλος της δεκαετίας του '60, ο Snezhnevsky αναφέρει τα θετικά συμπτώματα ως παραγωγικά και τα αρνητικά ως έκφραση ενός ελλείμματος ή αποδιοργάνωσης. Ακόμη, κρίνει πως τα θετικά συμπτώματα επιδέχονται μείωση μέσω της φαρμακευτικής αγωγής κάτι που δε συμβαίνει με τα αρνητικά συμπτώματα. Λίγα χρόνια αργότερα, ο ερευνητής T. J. Crow περιόρισε τα κριτήρια κατάταξης των συμπτωμάτων και πρόσθεσε στα θετικά συμπτώματα και τις παραληρητικές ιδέες, τις ψευδαισθήσεις, την ασυναρτησία και τη συναισθηματική απροσφορότητα. Αντίστοιχα, πρόσθεσε στα αρνητικά την πτωχεία του λόγου και τη συναισθηματική αμβλότητα. Πιο πρόσφατα, η Nancy C. Andreasen έφερε στο προσκήνιο και Τρίτη κατηγορία: θετικά, αρνητικά και μεικτά. Επιπλέον, ανέπτυξε και 2 σταθμισμένες κλίμακες (SANS-SAPS), για να εκτιμηθούν τα συμπτώματα αλλά και για την εμφάνιση πιθανών συσχετίσεων ανάμεσα στις κατηγορίες των συμπτωμάτων (θετικά-αρνητικά) και τις γνωσιακές-ψυχοκοινωνικές και νευροβιολογικές διαστάσεις της σχιζοφρένειας. Σε αυτές τις κλίμακες στα θετικά συμπτώματα άνηκαν η ασυναρτησία και στα αρνητικά η συναισθηματική αμβλότητα, οι διαταραχές προσοχής, η αλογία και η ανηδονία. Ακόμη, σχετικά με τον προσδιορισμό της μεικτής ομάδα παρατήρησε ότι τα συμπτώματα έτειναν να μεταβάλλονται παροδικά και να εμφανίζονται όλο και σε λιγότερους ασθενείς οι οποίοι κατέληγαν με χαρακτηρισμό είτε μόνο θετικών συμπτωμάτων είτε μόνο αρνητικών. Βέβαια, η Nancy C. Andreasen παρατήρησε ότι δεν μπορεί να γίνεται σαφής διαχωρισμός των κατηγοριών της σχιζοφρένειας, καθώς σε κάθε ασθενή οι 3 προτεινόμενες κατηγορίες συμπτωμάτων μπορούν να συνυπάρχουν.

Σταχυολογώντας τα παραπάνω, η κατάταξη των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας σε θετικά και αρνητικά αλλά και τα μεθοδολογικά και εννοιολογικά επακόλουθα από τη χρήση της κατάταξης είχαν μεγάλο αντίκτυπο στις μελέτες σχετικά με τη σχιζοφρένεια τις τελευταίες 4 δεκαετίες.

### **1.1.1 Θετικά συμπτώματα**

Κάθε σύμπτωμα είναι ζωτικής σημασίας καθώς ο κλινικός ιατρός επιχειρεί να διακρίνει τη σχιζοφρένεια από άλλες ψυχωσικές διαταραχές, όπως είναι η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, η καταθλιπτική διαταραχή με ψυχωσικά χαρακτηριστικά και η διπολική διαταραχή με ψυχωσικά χαρακτηριστικά. Τα θετικά συμπτώματα είναι τα πιο εύκολα να εντοπιστούν και μπορούν εμφανιστούν σε διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας. Τα συμπτώματα προέρχονται συνήθως από αύξηση ή διαστρέβλωση των φυσιολογικών λειτουργιών (APA, 2000) και περιλαμβάνουν κυρίως:

- Ψευδαισθήσεις
- Παραληρητικές ιδέες
- Κινητικές διαταραχές

Οι ψευδαισθήσεις μπορούν να είναι οπτικές, οσφρητικές, γευστικές και απτικές, ωστόσο οι ακουστικές είναι οι πιο συνηθισμένες. Αυτές οι ψευδαισθήσεις τείνουν να εκδηλώνονται ως ακρόαση εξωτερικών φωνών, οι οποίες μπορεί να είναι φωνές που μιλάνε μεταξύ τους ή σχολιάζουν τη σκέψη τους ή τη συμπεριφορά του ατόμου (Tarrier, 2008, APA, 2000).

Οι παραληρητικές ιδέες αφορούν κυρίως τη διαταραχή της σκέψης. Η διαταραχή της σκέψης περιλαμβάνει συνήθως παρερμηνείες των αντιλήψεων ή των εμπειριών κάποιου ατόμου. Τα κοινά συμπτώματα των ασθενών περιλαμβάνουν αίσθημα μεγαλοπρέπειας, σύγχυση ταυτότητας, δίωξη ή απώλεια του ελέγχου πάνω στο σώμα ή τις σκέψεις τους (όρια του εγώ). Οι ψευδαισθήσεις μπορεί επίσης να είναι θρησκευτικές και μπορεί να περιλαμβάνουν την πεποίθηση ότι οι σίχοι των τραγουδιών αντιπροσωπεύουν τη πραγματικότητα του ασθενή. Ακόμη, στην κατηγορία αυτή ανήκει και η λανθασμένη εντύπωση που μπορεί να έχουν οι ασθενείς σχετικά με τις χειρονομίες άλλων ανθρώπων ή ότι η επικαιρότητα περιέχει περιεχόμενο που προορίζεται άμεσα για τους ίδιους (APA, 2000).

Οι διαταραχές της συμπεριφοράς εκδηλώνονται πρέπει να είναι μεγάλου βαθμού για να γίνουν αντιληπτές από κάποιον μη ειδικό. Οδηγούν στην έλλειψη ικανότητας επικοινωνίας και εκδηλώνονται συχνά σε αποδιοργανωμένο λόγο, διαστρεβλώσεις στη συμπεριφορά και δυσκολία στη συγκέντρωση. Η ομιλία του ατόμου μπορεί να είναι αποδιοργανωμένη ή ακόμα και ασυνάρτητη με επανάληψη στερεότυπων λέξεων ή/και έλλειψη κατάλληλων λέξεων. Ως εκ τούτου, η ικανότητά τους να επικοινωνούν είναι μειωμένη (APA, 2000). Οι διαταραχές της συμπεριφοράς μπορεί επίσης να εκδηλωθούν με τη μορφή έλλειψης υγιεινής, ασυνήθιστης ή ακατάλληλης επιλογής ρούχων (APA, 2000). Διαταραχές της βούλησης και της ψυχοκινητικότητας μπορεί να περιλαμβάνουν την κατατονία με τη μορφή της μείωσης των κινήσεων του σώματος και της διατήρησης μιας μόνο στάσης, την έλλειψη ανταπόκρισης ως προς το περιβάλλον με υποκινητικό βλέμμα και μειωμένη εκφραστικότητα προσώπου ή τις άσκοπες επαναληπτικές κινήσεις χωρίς προφανείς στόχους ή ακόμα και συσπάσεις των μυών (APA, 2000).

### 1.1.2 Αρνητικά Συμπτώματα

Τα αρνητικά συμπτώματα είναι πιο δύσκολο να διαγνωστούν, αλλά συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα καθώς διαταράσσουν τα συναισθήματα και τη συμπεριφορά του ασθενούς. Δημιουργούνται κυρίως από μείωση ή απώλεια των φυσιολογικών λειτουργιών και τα πιο συνηθισμένα αρνητικά συμπτώματα είναι τα:

- μειωμένη συναισθηματική έκφραση
- απάθεια/έλλειψη κινήτρων

Τα αρνητικά συμπτώματα μπορεί να είναι είτε πρωτογενή σε μια διάγνωση σχιζοφρένειας είτε δευτερογενή σε μια ταυτόχρονη ψυχωτική διάγνωση, σε φαρμακευτική αγωγή ή σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα. Τα συμπτώματα αυτά τείνουν να μεταβάλλονται στο χρόνο και με την εξέλιξη της νόσου. Τα άτομα με σχιζοφρένεια μπορεί επίσης να εμφανίζουν κακή οπτική επαφή, αδυναμία να ακολουθήσουν εντολές ή/και να είναι σωματικά αδρανείς. Δεδομένου ότι αυτά τα συμπτώματα εμφανίζονται συχνά σε άλλες διαταραχές (όπως η κατάθλιψη) και μπορεί επίσης να παρατηρηθούν σε άτομα χωρίς ψυχολογική ασθένεια, είναι πιο δύσκολο να προσδιοριστεί πότε μπορεί να θεωρηθεί ότι περνούν από το φυσιολογικό εύρος συμπεριφοράς και εμπίπτουν σε σημαντικά συμπτώματα σχιζοφρένειας (APA, 2000).

Οι ασθενείς με συμπτώματα σχιζοφρένειας μπορεί να αντιμετωπίσουν επιπλέον περιορισμούς και αρνητικές καταστάσεις. Οι διαταραχές χρήσης ουσιών εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Αυτές οι διαταραχές μπορούν να περιλαμβάνουν τη χρήση μιας ποικιλίας ουσιών, συμπεριλαμβανομένων του αλκοόλ, του καπνού και των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (APA, 2014) Το άγχος, η κατάθλιψη, ο πανικός και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή είναι επίσης εμφανείς σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της διαταραχής τους (APA, 2013). Οι ασθενείς αυτοί έχουν επίσης μια γενική έλλειψη αντίληψης της ασθένειάς τους. Η λανθασμένη αυτή νοοτροπία και η αδυναμία του ασθενούς στην αντικειμενική αποδοχή της κατάστασης έχει συνδεθεί με υψηλά ποσοστά μη συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή, υποτροπή της ψυχικής κατάστασης, κακή ψυχοκοινωνική λειτουργία, κακή υγιεινή, κίνδυνο βίαιης συμπεριφοράς και αυτοτραυματισμού (έως και απόπειρα αυτοκτονίας), και συνεπώς χειρότερη έκβαση της ασθένειας και υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας.

Καταλήγοντας, τα βασικά συμπτώματα και οι συνυπάρχουσες συνθήκες που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια μπορεί τελικά να οδηγήσουν σε κοινωνική και επαγγελματική δυσλειτουργία του ατόμου. Οι λειτουργικές συνέπειες του φαινοτύπου της

σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν μια ανεπαρκή ή ακόμα και ελλιπή εκπαίδευση, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς να αποκτήσει και να διατηρήσει μια σταθερή δουλειά. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια διατηρούν λίγες κοινωνικές σχέσεις και χρειάζονται καθημερινή υποστήριξη για την αντιμετώπιση των υποτροπών της ασθένειας και τη διαχείριση των συμπτωμάτων της. Σε γενικές γραμμές, η πρόγνωση για ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι απρόβλεπτη. Μόνο το 20-30% των ασθενών αναφέρουν θετικά αποτελέσματα θεραπείας, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς εμφανίζουν πολλαπλά επεισόδια ψύχωσης, χρόνια συμπτώματα και κακή ανταπόκριση στην αντιψυχωτική αγωγή (APA, 2013). Από την τελευταία ομάδα, το 1% των πασχόντων χρήζουν μακροχρόνια νοσηλεία σε κέντρο περίθαλψης.

## **1.2 Διαφορική Διάγνωση της Σχιζοφρένειας**

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, η σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια διαταραχή με πολλά συμπτώματα, όπου κανένα σύμπτωμα δεν είναι παθογόνο. Η διάγνωση της σχιζοφρένειας επιτυγχάνεται μέσω της εκτίμησης των συμπτωμάτων που εμφανίζονται σε κάθε ασθενή, όπως περιγράφεται από την τελευταία έκδοση της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας στο εγχειρίδιο Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) (APA, 2013). Σύμφωνα με το DSM-5 τα διαγνωστικά κριτήρια για τη σχιζοφρένεια περιλαμβάνουν την επιμονή δύο ή περισσότερων συμπτωμάτων ενεργού φάσης, που διαρκούν για σημαντικό χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός μήνα (Πίνακας 1). Αυτά τα συμπτώματα είναι οι ψευδαισθήσεις, οι παραληρητικές ιδέες, η αποδιοργανωμένη ομιλία, η έντονα αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά και τα αρνητικά συμπτώματα που περιγράφηκαν σε προηγούμενη ενότητα. Για να γίνει η διάγνωση, τουλάχιστον ένα από τα συμπτώματα πρέπει να είναι οι παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις ή αποδιοργανωμένη ομιλία. Επίσης, ένα ακόμη χαρακτηριστικό για τη διαφοροδιάγνωση είναι και η διάρκεια, δηλαδή τα συμπτώματα αυτά να διατηρούνται για τουλάχιστον 6 μήνες. Επιπλέον κριτήρια περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό της σχιζοειδούς διαταραχής, της διαταραχής του θυμικού και μιας γενικότερης ιατρικής πάθησης πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν από τον αρμόδιο γιατρό, προτού προβεί στη διάγνωση της σχιζοφρένειας.

Πίνακας 1: Συνοπτική παρουσίαση των ιεραρχικών κριτηρίων της διαφορικής διάγνωσης της σχιζοφρένειας Tandon et al., 2013).

	Διαγνωστικά Κριτήρια κατά DSM-5
Κριτήριο Α	<p><b>Χαρακτηριστικά συμπτώματα</b></p> <p>Δύο (ή περισσότερα) από τα ακόλουθα, τα οποία διατηρούνται για σημαντικό χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια ενός μήνα (ή για λιγότερο χρονικό διάστημα εάν αντιμετωπίζονται επιτυχώς).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ψευδαισθήσεις</li> <li>▪ Παραληρητικές ιδέες</li> <li>▪ Αποδιοργανωμένη ομιλία</li> <li>▪ Έντονα αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά</li> <li>▪ Αρνητικά συμπτώματα (μειωμένη συναισθηματική έκφραση ή διαταραχή της βούλησης)</li> </ul>
Κριτήριο Β	<p><b>Κοινωνική / επαγγελματική δυσλειτουργία</b></p> <p>Για σημαντικό χρονικό διάστημα από την έναρξη της διαταραχής, ένας ή περισσότεροι σημαντικοί τομείς λειτουργίας, όπως είναι η εργασία, οι διαπροσωπικές σχέσεις ή η αυτοφροντίδα, είναι σημαντικά χαμηλότερα από το επίπεδο που υπήρχε πριν την έναρξη της διαταραχής (ή στην περίπτωση που η έναρξη της διαταραχής είναι κατά την παιδική ηλικία ή την εφηβεία, υπάρχει αδυναμία επίτευξης του επιτεύγματος στο αναμενόμενο επίπεδο).</p>
Κριτήριο Γ	<p><b>Διάρκεια</b></p> <p>Τα συμπτώματα της διαταραχής που επιμένουν για τουλάχιστον 6 μήνες. Σε αυτή την περίοδο των 6 μηνών πρέπει να εκδηλώνεται συμπτώματα για τουλάχιστον ένα μήνα (ή για λιγότερο χρονικό διάστημα εάν αντιμετωπίζονται επιτυχώς) που πληρούν το Κριτήριο Α (δηλ. Συμπτώματα ενεργού φάσης) και μπορεί να περιλαμβάνουν περιόδους πρόδρομων ή υπολειμματικών συμπτωμάτων. Κατά τη διάρκεια αυτών των πρόδρομων ή υπολειμματικών περιόδων, τα σημάδια της διαταραχής εκδηλώνονται μόνο με αρνητικά συμπτώματα ή με δύο ή περισσότερα συμπτώματα που παρατίθενται στο κριτήριο Α και υπάρχουν σε εξασθενημένη μορφή.</p>



Κριτήριο Δ	<p><b>Αποκλεισμός της σχιζοειδούς διαταραχής και της διαταραχής του θυμικού</b></p> <p>Η σχιζοσυναισθηματική διαταραχή και η καταθλιπτική ή διπολική διαταραχή με ψυχωσικά χαρακτηριστικά αποκλείονται επειδή είτε</p> <p>(1) δεν εμφανίσθηκαν μείζονα καταθλιπτικά ή μανιακά επεισόδια ταυτόχρονα με τα συμπτώματα της ενεργής φάσης, ή</p> <p>(2) αν έχουν εμφανισθεί επεισόδια διάθεσης κατά τη διάρκεια συμπτωμάτων ενεργού φάσης, η συνολική διάρκεια τους ήταν σύντομη σε σχέση με τη διάρκεια των ενεργών και υπολειπόμενων περιόδων.</p>
Κριτήριο Ε	<p><b>Αποκλεισμός γενικότερης ιατρικής πάθησης</b></p> <p>Η διαταραχή δεν αποδίδεται στις φυσιολογικές επιδράσεις μιας ουσίας (π.χ. κατάχρηση, φαρμακευτική αγωγή) ή σε κάποια άλλη ιατρική κατάσταση.</p>
Κριτήριο Ζ	<p><b>Σχέση με την Γενικευμένη Αναπτυξιακή Καθυστέρηση ή τη Διαταραχή Αυτιστικού Φάσματος</b></p> <p>Στην περίπτωση που υπάρχει ιστορικό διαταραχής αυτιστικού φάσματος ή άλλης διαταραχής της επικοινωνίας κατά την παιδική ηλικία, η πρόσθετη διάγνωση της σχιζοφρένειας γίνεται μόνο εάν υπάρχουν και εμφανείς παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις για τουλάχιστον 1 μήνα (ή λιγότερο εάν αντιμετωπιστούν επιτυχώς).</p>

### 1.3 Τύποι Σχιζοφρένειας

Ο ορισμός της σχιζοφρένειας έχει εξελιχθεί από το 1952 μέσω των επτά εκδόσεων του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) που έχει προκύψει από την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία (DSM-I, DSM-II, DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, DSM-IV-TR και DSM-5). Κατά την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία, οι κλασικοί υπότυποι της σχιζοφρένειας περιλαμβάνουν την αποδιοργανωμένο (ηβιφρενική), την κατατονική, την παρανοϊκή, την υπολειμματική και την αδιαφοροποίητη (Tandon et al., 2013) (Πίνακας 2).

Αν και αυτοί οι υπότυποι θεωρήθηκαν ότι έχουν έλλειψη αξιοπιστίας, χαμηλή σταθερότητα στην πάροδο του χρόνου και αμελητέα προγνωστική αξία κατά τη διάρκεια της διάγνωσης με τα προγενέστερα κριτήρια κατά DSM-(McGlashan, 1994), αποφασίστηκε η διατήρηση αυτών των υποτύπων κατά την κλινική παράδοση. Ωστόσο, επιστημονικές μελέτες έχουν θέσει υπό αμφισβήτηση τη συνεχιζόμενη χρήση των κλασικών υποτύπων της σχιζοφρένειας. Δεδομένου ότι οι ασθενείς συχνά εμφανίζονται με περισσότερους από έναν υποτύπους και έχοντας κατά νου την πολύ σπάνια χρήση των αποδιοργανωμένων και κατατονικών υποτύπων της σχιζοφρένειας. Γι' αυτό το λόγο η Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρεία εισήγαγε μια ιεραρχική δομή για να δείξει ποιος υπότυπος πρέπει να υπερισχύει. Σύμφωνα με αυτή, ο κατατονικός υπότυπος πρέπει να διαγνωστεί ακόμα και όταν το άτομο έχει συμπτώματα των παρανοϊκών και αποδιοργανωμένων υποτύπων. Ο αποδιοργανωμένος υπότυπος πρέπει να διαγνωστεί ακόμα και όταν το άτομο έχει συμπτώματα του παρανοϊκού υποτύπου και ο αδιαφοροποίητος υπότυπος πρέπει να διαγνωστεί μόνο όταν το άτομο δεν έχει συμπτώματα των κατατονικών, αποδιοργανωμένων ή παρανοϊκών υποτύπων.

*Πίνακας 2: Τύποι της σχιζοφρένειας και η κλινική εικόνα που εμφανίζεται σε κάθε κατηγορία*

<b>Τύποι Σχιζοφρένειας</b>	<b>Κλινική εικόνα</b>
Αποδιοργανωμένος	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Αποδιοργανωμένος λόγος και συμπεριφορά</li> <li>✓ Έλλειψη συναισθήματος</li> <li>✓ Παραληρητικές ιδέες</li> <li>✓ Δεν πληρούνται τα κριτήρια του κατατονικού υποτύπου</li> </ul>
Κατατονικός	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Διαταραχές ομιλίας και κίνησης (άσκοπη, υπερβολική δραστηριότητα, ηχολαλία ή ηχοπραξία)</li> </ul>
Παρανοϊκός	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ακουστικές ψευδαισθήσεις</li> <li>✓ Παραληρητικές ιδέες (σκέψεις συνωμοσίας, δίωξης)</li> <li>✓ Δεν πληρούνται τα κριτήρια του αποδιοργανωμένου υποτύπου</li> </ul>
Υπολειμματικός	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Απουσία αποδιοργανωμένου λόγου, ψευδαισθήσεων, παραληρητικών ιδεών και κατατονικής συμπεριφοράς</li> <li>✓ Εμφάνιση τουλάχιστον δύο αρνητικών συμπτωμάτων που επιμένουν</li> </ul>
Αδιαφοροποίητος	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Εμφάνιση χαρακτηριστικών συμπτωμάτων</li> <li>✓ Δεν πληρούνται τα κριτήρια των 3 πρώτων υποτύπων</li> </ul>

## 1.4. Νευροχημικές Θεωρίες

Οι σημερινές ιδέες σχετικά με τους νευροχημικούς μηχανισμούς στη σχιζοφρένεια έρχονται από τις αναλύσεις των επιδράσεων των αντιψυχωσικών και προψυχωτικών φαρμάκων- περισσότερο από τη φαρμακολογία παρά από τη νευροχημεία. Οι κύριες νευροχημικές θεωρίες εστιάζονται στη ντοπαμίνη και στο γλουταμινικό οξύ, αν και άλλοι μεσολαβητές, ειδικά η σεροτονίνη, έχουν τύχει προσοχής.

### 1.4.1 Θεωρία της ντοπαμίνης

Η θεωρία της ντοπαμίνης προτάθηκε από τον Carlsson ο οποίος πρότεινε ότι το υπερδραστήριο σύστημα της ντοπαμίνης στο μεταιχμιακό σύστημα είναι αυτό το οποίο συντελεί στην εμφάνιση των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, σε αντίθεση με τα αρνητικά συμπτώματα για τα οποία ευθύνεται η μεσοφλοιική οδός (Carlsson, 2013). Η αυξημένη έκφραση και κατανομή των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 μάλιστα, έχει βρεθεί πως οδηγεί σε ακατανόητη χρήση ή ανικανότητα κατανόησης της γλώσσας.

#### 1.4.1.1 Η ντοπαμίνη και οι ντοπαμινεργικές οδοί

Παρότι υπάρχουν διακριτά παθοφυσιολογικά βήματα κατά την εμφάνιση της σχιζοφρένειας, οι κλινικές εκδηλώσεις της πάθησης προέρχονται από διαδικασίες κατά τις οποίες απορρυθμίζονται χημικοί νευροδιαβιβαστές, οι οποίοι συμμετέχουν σε καίρια νευρικά μονοπάτια. Ένας από τους σημαντικότερους νευροδιαβιβαστές ιστορικά στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της σχιζοφρένειας είναι η ντοπαμίνη.

#### 1.4.1.2 Η ντοπαμίνη

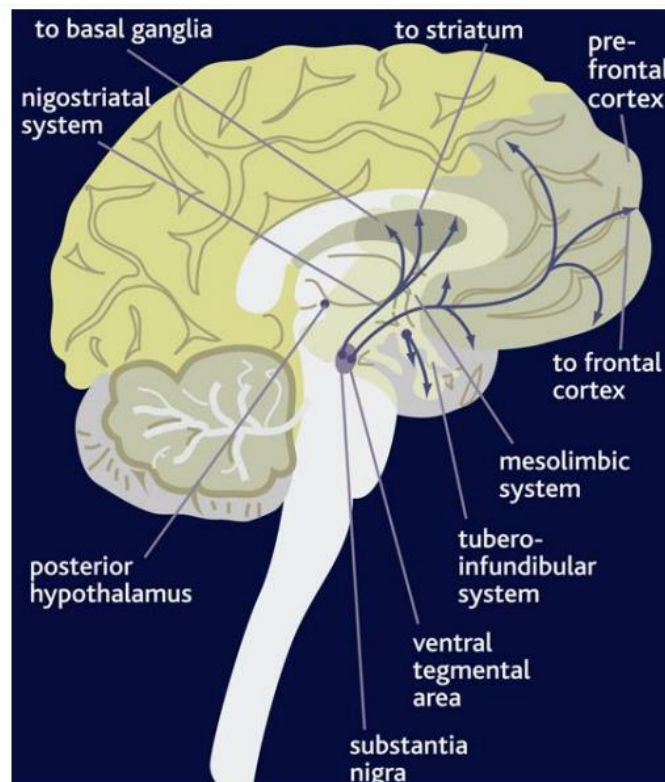
Στον εγκέφαλο, η ντοπαμίνη συντίθεται και αποθηκεύεται σε κοκκία μέσα σε κυστίδια τα οποία, μετά από το κατάλληλο ερέθισμα, εξωκυτταρώνονται και εκλύεται η ντοπαμίνη στην συναπτική σχισμή, προκειμένου να επιτελέσει τις λειτουργίες της. Ο μονοαμινεργικός νευροδιαβιβαστής ντοπαμίνη έχει διαπιστωθεί πως συμμετέχει σε πολλές εγκεφαλικές παθήσεις, όπως η σχιζοφρένεια, ο εθισμός και η ασθένεια του Πάρκινσον (Horschitz et al., 2005) (Snyder, 1976; Carlsson, 1987; Gainetdinov and Caron, 2003).

Λόγω του ότι η ντοπαμίνη είναι πρόδρομη ένωση της βιοσυνθετικής πορείας της νορεπινεφρίνης αρχικά υπήρχε η άποψη, ότι η πρώτη δεν είχε σηματοδοτική ικανότητα. Ωστόσο η παρεμπόδιση του υποδοχέα της ντοπαμίνης χρησιμοποιώντας χλωροπρομαζίνη και αλοπεριδόλη, όπως προτάθηκε το 1963 από τους A. Carrlson et al., αποτέλεσε ακρογωνιαίο λίθο για την εξέλιξη της σύγχρονης ψυχιατρικής. Έτσι μέχρι και το 1971 είχαν

χαρτογραφηθεί όλες εκείνες οι ντοπαμινεργικές εγκεφαλικές περιοχές, στις οποίες η σηματοδότηση μέσω ντοπαμίνης ήταν εμφανής. Παρόλαυτα η συσχέτιση ανάμεσα στα συμπτώματα της νόσου και στην υπερδραστηριότητα της ντοπαμίνης ακόμα διερευνάται (Baumeister, 2013).

#### 1.4.1.3 Ντοπαμινεργικές οδοί

Οι οδοί της ντοπαμίνης προέρχονται από τρεις κύριες ομάδες κυττάρων που εντοπίζονται στην περιοχή του στελέχους του εγκεφάλου: A8, A9 και A10. Οι ντοπαμινεργικές οδοί προβάλλουν από τα κυτταρικά σώματα σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές και απαρτίζονται τέσσερις κύριες οδούς: τη μελαινοραβδωτή, τη μεσομεταιχμιακή, τη μεσοφλοιώδη και τη φυματοχοανική (Παναγής, 2002) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Ντοπαμινεργικές οδοί στον εγκέφαλο. Απεικόνιση των μειζόνων ντοπαμινεργικών προβολών στο ΚΝΣ (cnsforum.com)

Η μελαινοραβδωτή οδός είναι απαραίτητη για τη διαδικασία της κίνησης, αφού ο εκφυλισμός της μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση Parkinson, μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από μυϊκό τρόμο και ανικανότητα συντονισμού των κινήσεων. Ακόμα υπάρχουν ενδείξεις για το ρόλο της εν λόγω οδού στη διατροφική συμπεριφορά του ατόμου (Barbeau, 1962). Ο ρόλος της μεσοφλοιώδους οδού αφορά στην γενικότερη οργάνωση και έκφραση της συμπεριφοράς και στην εκδήλωση των γνωστικών λειτουργιών

όπως είναι η προσοχή, η εγρήγορση, η μνήμη και η μάθηση. Η μεσομεταιχμιακή οδός συμμετέχει κυρίως στην εκδήλωση συναισθημάτων και κινήτρων. Οι νευρικές προβολές φθάνουν στο μέσο έπαρμα και απελευθερώνουν ντοπαμίνη, η οποία μεταφέρεται στην πρόσθια υπόφυση όπου και δρα στα λακτοτρόφα κύτταρα, προκειμένου να αναστείλει την έκκριση της προλακτίνης.

#### 1.4.1.4 Υποδοχείς ντοπαμίνης

Οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς είναι τύπου GPCR (G protein- coupled receptors) δηλαδή είναι συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες, (Vallone et al, 2000). Έχουν χαρακτηριστεί πέντε υπότυποι υποδοχέων, οι οποίοι έχουν χωριστεί περεταίρω σε δύο οικογένειες: την οικογένεια των τύπου D1 και την οικογένεια των τύπου D2 υποδοχέων (Emilien et al, 1999, Lachowicz and Sibley, 1997, Vallone et al, 2000).

Στην πρώτη ομάδα των τύπου D1 υποδοχέων, συμπεριλαμβάνονται οι D1 και D5 υποδοχείς, ενώ στη δεύτερη οι D2, D3 και D4 υποδοχείς. Η βασική διαφορά των δύο οικογενειών είναι ότι οι υποδοχείς της D1 συζευγνύονται με Gs και διεγείρουν την αδενυλική κυκλάση, ενώ της D2 συζευγνύονται με Gi και αναστέλλουν την αδενυλική κυκλάση. Ακόμα οι δύο τάξεις διαφέρουν ως προς την κυτταρική τους εντόπιση, έτσι διακρίνονται σε προσυναπτικούς και μετασυναπτικούς.

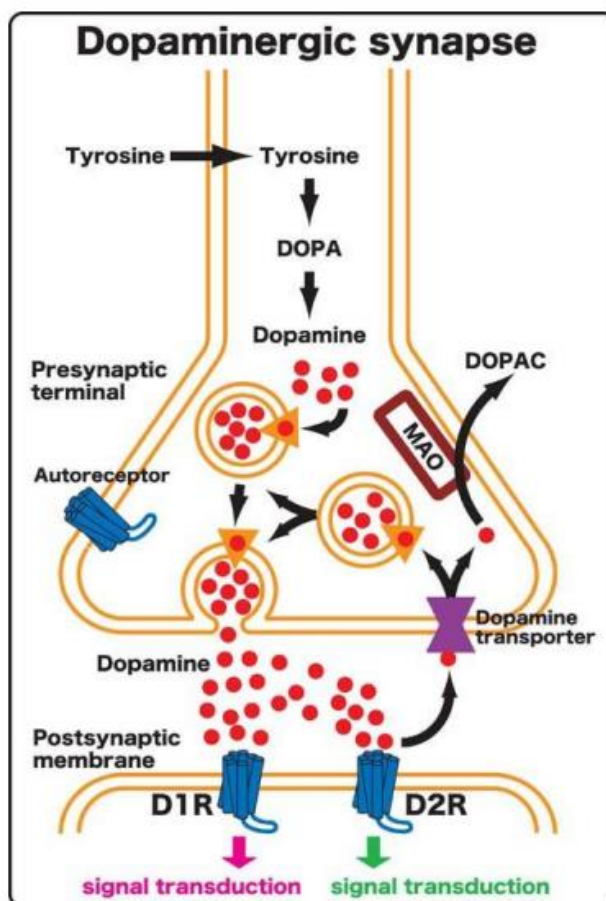
Οι D1 υποδοχείς εντοπίζονται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα εκφράζονται στο ραβδωτό σώμα, στον επικλινή πυρήνα, στο οσφρητικό φύμα, στη μέλαινα ουσία, στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή αλλά και στον εγκεφαλικό φλοιό, με υψηλότερα επίπεδα στον πρόσθιο φλοιό συγκριτικά με τον οπτικό φλοιό. Στις περισσότερες περιοχές, οι D1 υποδοχείς εντοπίζονται μετασυναπτικά, δηλαδή η πρωτεΐνη συνεντοπίζεται με το αντίστοιχο mRNA. Εξάιρεση αποτελεί η μέλαινα ουσία, στην οποία οι D1 υποδοχείς εντοπίζονται στις αξονικές απολήξεις των προβολών του ραβδωτού σώματος στη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (Levy et al, 1993, Khan et al, 1998). Οι D5 υποδοχείς συγκεντρώνονται κυρίως στον ιππόκαμπο και στον φλοιό.

Οι D2 υποδοχείς εντοπίζονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στους οσφρητικούς βολβούς, στο ραβδωτό σώμα, στον επικλινή πυρήνα του διαφράγματος, στα οσφρητικά φύματα, στην υπόφυση, στη μέλαινα ουσία και στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή. Σε μικρότερες συγκεντρώσεις βρίσκονται στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, στο διάφραγμα, στα άνω διδύμια, στη μοριώδη στοιβάδα του ιπποκάμπου και στον ενδορρινικό φλοιό. Η τάξη υποδοχέων D2 είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση των ενδοκυτταρικών επιπέδων ασβεστίου, έχοντας ως αποτέλεσμα τις ασβέστιο-εξαρτώμενες

απαντήσεις μέσω πρωτεϊνών που ρυθμίζονται απ' το ασβεστίο, όπως η καλμοδουλίνη και η PP2B, ενώ για τους D1 υποδοχείς δεν έχει επιβεβαιωθεί η κινητοποίηση του ασβεστίου (Nishi et al., 1997).

Οι υποδοχείς D1, D2, D3, D4 και D5 διαμεσολαβούν προκειμένου να πραγματοποιηθούν όλες οι φυσιολογικές λειτουργίες που προκύπτουν από τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης. Φαρμακολογικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ως αγωνιστές στη δράση των υποδοχέων αυτών, προκειμένου να αντιμετωπιστούν νευρολογικές και ψυχολογικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, η διπολική διαταραχή και τη ασθένεια του Parkinson (Beaulieu and Gainetdinov, 2011).

Η ποικιλία ειδών υποδοχέων ντοπαμίνης που εκφράζονται σε μία σύναψη, καθορίζουν και το είδος της απόκρισης που θα πραγματοποιηθεί όταν απελευθερωθεί η ντοπαμίνη. Ακόμα η απόκριση δεν εξαρτάται μόνο από το είδος των υποδοχέων, αλλά και από τον αριθμό αυτών που βρίσκονται στη σύναψη (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Διαγραμματική απεικόνιση μίας ντοπαμινεργικής σύναψης. Οι υποδοχείς D1R επάγουν τη μεταγωγή του σήματος, ενώ οι D2R την αναστέλλουν στη μετασυναπτική μεμβράνη, μέσω του cAMP

([http://www.nibb.ac.jp/annual\\_report/2004/img/240-01.jpg](http://www.nibb.ac.jp/annual_report/2004/img/240-01.jpg))

### **1.4.2 Θεωρία του Γλουταμινικού Οξέος**

Ένα εναλλακτικό μοντέλο από αυτό της ντοπαμίνης είναι αυτό του γλουταμινικού, το οποίο προτάθηκε στις αρχές του 1990, σύμφωνα με το οποίο η υπολειτουργία των υποδοχέων του γλουταμινικού οδηγεί στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Το μοντέλο βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η φαινοκυκλιδίνη, η κεταμίνη και άλλα αντιψυχωσικά φάρμακα με παρόμοια δράση, επάγουν τις συμπεριφορικές τους επιπτώσεις μπλοκάροντας τη λειτουργία των υποδοχέων τύπου του N-μέθυλο-D ασπαρτικού (NMDA) του γλουταμινικού οξέος (Javitt et al., 1994). Το μοντέλο του γλουταμινικού θεωρείται επαναστατικό καθώς παρουσιάζει επιπλέον πιθανούς στόχους στον εγκέφαλο για την αντιμετώπιση της πάθησης.

### **1.4.3 Άλλες Θεωρίες**

Η βιοχημεία πίσω από τη σχιζοφρένεια είναι ιδιαίτερα σημαντική προκειμένου να μπορέσει να αντιμετωπιστεί. Η θεωρία της ντοπαμίνης κι έπειτα αυτή του γλουταμινικού είναι από τις πιο κυρίαρχες, ωστόσο έχουν αναδειχθεί κι άλλοι νευροδιαβιβαστές, που θα μπορούσαν να είναι σημαντικοί στην εμφάνιση και στην εξέλιξη της νόσου.

#### **1.4.3.1 Η θεωρία της νοραδρεναλίνης**

Μεταξύ των πιο βάσιμων θεωριών νευροδιαβιβαστών βρίσκεται η νοραδρεαλίνη, ο ρόλος της οποίας στη σχιζοφρένεια, είχε ήδη αναγνωριστεί από 1971, χωρίς όμως ποτέ να χαιρεί ιδιαίτερης προσοχής (Stein and Wise, 1971). Υπάρχουν ωστόσο δεδομένα τα οποία προέρχονται από ψυχοφυσιολογικές, ψυχοφαρμακολογικές και βιοχημικές μελέτες, τα οποία υποδεικνύουν ότι οι δυσλειτουργίες στο σύστημα της νοραδρεναλίνης, μπορούν να συμβάλλουν στην παθογένεια της νόσου. Ακόμα, τα ίδια δεδομένα παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη συνύπαρξη δύο συνδρόμων, τα οποία δημιουργούνται είτε κατά την υπολειτουργία, είτε κατά την υπερλειτουργία του κεντρικού συστήματος της νοραδρεναλίνης. Μάλιστα υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπολειτουργία σχετίζεται με τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας και η υπερλειτουργία με τα αρνητικά συμπτώματα.

#### **1.4.3.2 Η θεωρία της σεροτονίνης**

Οι Bieich et al., πρότειναν ότι η δυσλειτουργία της σεροτονίνης μπορεί να σχετίζεται με τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας κι ότι η φύση αυτής της δυσλειτουργίας μπορεί να περιλαμβάνει την υπερευαισθησία των μετασυναπτικών υποδοχέων σεροτονίνης. Οι ίδιοι μάλιστα πρότειναν ότι η φαρμακοθεραπεία της σχιζοφρένειας θα

πρέπει να περιλαμβάνει κι ένα παράγοντα αναστολής της σεροτονίνης σε συνδυασμό με παράγοντα αναστολής της ντοπαμίνης (Bleich et al., 1988).

## **1.5 Θεραπεία της Σχιζοφρένειας**

### **1.5.1 Θεραπεία με αντιψυχωσική αγωγή**

Στους περισσότερους ασθενείς με σχιζοφρένεια, είναι δύσκολο να εφαρμοστούν αποτελεσματικά προγράμματα θεραπείας χωρίς αντιψυχωσικούς παράγοντες. Η σχιζοφρένεια αντιμετωπίζεται συχνότερα με αντιψυχωσικά φάρμακα (Targier, 2008) και ψυχοκοινωνική θεραπεία (Buckley, 2008). Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας με φάρμακα είναι ζωτικής σημασίας, ειδικά μέσα σε πέντε χρόνια μετά το πρώτο οξύ επεισόδιο, καθώς τότε συμβαίνουν οι περισσότερες μεταβολές στον εγκέφαλο που συνδέονται με την ασθένεια (Lehman et al., 2004). Οι δείκτες μιας κακής πρόγνωσης περιλαμβάνουν την παράνομη χρήση αμφεταμινών και άλλων διεγερτών του κεντρικού νευρικού συστήματος, καθώς και την κατάχρηση αλκοόλ και ναρκωτικών (L Crismon, 2014). Το αλκοόλ, η καφεΐνη και η νικοτίνη έχουν επίσης τη δυνατότητα να προκαλέσουν αλληλεπιδράσεις με παράλληλη χρήση των αντιψυχωσικών φαρμάκων. Στην περίπτωση ενός οξέος ψυχωσικού επεισοδίου, η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται αμέσως. Κατά τη διάρκεια των πρώτων επτά ημερών της θεραπείας, ο στόχος είναι να μειωθεί η εχθρική συμπεριφορά και να επιχειρηθεί η επιστροφή του ασθενούς στην κανονική λειτουργία (π.χ. ύπνο και φαγητό). Κατά την έναρξη της θεραπείας, η κατάλληλη αντιψυχωσική αγωγή και η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζονται βάσει της απόκρισης του ασθενούς (L Crismon, 2014).

Η θεραπεία κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της σχιζοφρένειας ακολουθείται από θεραπεία συντήρησης, η οποία θα πρέπει να στοχεύει στην αύξηση της κοινωνικοποίησης και στη βελτίωση της αυτοεξυπηρέτησης και της διάθεσης του ασθενή (L Crismon, 2014). Η θεραπεία συντήρησης είναι απαραίτητη για την πρόληψη της υποτροπής. Η εμφάνιση της υποτροπής μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης σε σύγκριση με εκείνους που δεν λαμβάνουν κυμαίνεται από 18% έως 32% έναντι 60% έως 80% αντίστοιχα (Lehman, 2010). Η θεραπεία με φάρμακα πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 12 μήνες μετά την εκδήλωση του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου. Ποσοστό μεγαλύτερο του 80% των



ασθενών με αντιψυχωτική αγωγή, εμφανίσουν πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων μετά από 12 μήνες αγωγής.

Τα περισσότερα φάρμακα δεσμεύονται με υποδοχείς ντοπαμίνης και μερικά αλληλοεπιδρούν με υποδοχείς σεροτονίνης (Buckley, 2008). Τα αντιψυχωσικά φάρμακα 1<sup>ης</sup> γενιάς (FGAs) αναφέρονται συνήθως ως «τυπικά» αντιψυχωσικά και βασίζονται στον ανταγωνισμό ντοπαμίνης. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η χλωροπρομαζίνη και η αλοπεριδόλη (Leucht et al., 1999, Edwards and Smith, 2009). Τα αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> γενιάς (SGAs), που ονομάζονται «άτυπα», είναι ανταγωνιστές ντοπαμίνης και σεροτονίνης. Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα όπως η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη (Leucht et al., 1999). Σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, τα αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> γενιάς ή άτυπα είναι πιο αποτελεσματικά για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (Moore et al., 2007). Τα αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> γενιάς συνήθως προτιμώνται έναντι των αντιψυχωσικών 1<sup>ης</sup> γενιάς, επειδή συνδέονται με λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (Patterson and Leeuwenkamp, 2008). Τα άτυπα φάρμακα φαίνεται να έχουν λιγότερες παρενέργειες. Ωστόσο, τα αντιψυχωσικά 2<sup>ης</sup> γενιάς τείνουν να έχουν μεταβολικές παρενέργειες, όπως η αύξηση του βάρους, η υπερλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης (Raedler, 2010). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας που παρατηρείται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Πρόσφατα, το πρόγραμμα Texas Medication Algorithm Project (TMAP) μελέτησε και δημοσίευσε έναν φαρμακοθεραπευτικό αλγόριθμο έξι σταδίων για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας (TR Argo, 2002). Στο πρώτο στάδιο ξεκινάει η θεραπεία με αντιψυχωσικά φάρμακα 2<sup>ης</sup> γενιάς. Εάν ο ασθενής εμφανίσει μικρή ή και καθόλου ανταπόκριση, θα πρέπει να προχωρήσει στο δεύτερο στάδιο, στο οποίο συνίσταται θεραπεία με άλλο αντιψυχωσικό 2<sup>ης</sup> ή νέο αντιψυχωσικό 1<sup>ης</sup> γενιάς. Εάν εξακολουθεί να μην υπάρχει ανταπόκριση, ο ασθενής θα πρέπει να προχωρήσει στο στάδιο 3, το οποίο συνίσταται θεραπεία με κλοζαπίνη με ταυτόχρονη παρακολούθηση της καταμέτρησης των λευκοκυττάρων (WBC). Εάν εμφανιστεί ακοκκιοκυτταραιμία, η κλοζαπίνη θα πρέπει να διακοπεί. Εάν η θεραπεία του σταδίου 3 δεν καταφέρει να φέρει βελτίωση, ο ασθενής θα πρέπει να προχωρήσει στο στάδιο 4, το οποίο συνδυάζει την κλοζαπίνη με αντιψυχωσικό 2<sup>ης</sup>, 1<sup>ης</sup> γενιάς ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία (Electroconvulsive Therapy-ECT). Εάν ο ασθενής εξακολουθεί να μην δείχνει καμία απόκριση στη θεραπεία, τότε προχωράει στο στάδιο 5 όπου του χορηγείται αντιψυχωσικό 2<sup>ης</sup> ή 1<sup>ης</sup> γενιάς που δεν έχει δοκιμαστεί προηγουμένως. Τέλος, εάν η θεραπεία του 5<sup>ου</sup> σταδίου είναι ανεπιτυχής, συνίσταται θεραπεία συνδυασμού

αντιψυχωτικού 2<sup>ης</sup> γενιάς, 1<sup>ης</sup> γενιάς, ηλεκτροσπασμοθεραπείας ή / και σταθεροποιητή της διάθεσης (στάδιο 6).

Η συνδυασμένη θεραπεία συνιστάται μόνο στα μεταγενέστερα στάδια του αλγορίθμου θεραπείας. Η συνήθης συνταγογράφηση δύο ή περισσότερων αντιψυχωσικών δεν συνιστάται επειδή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αλληλεπιδράσεων των φαρμάκων και λάθους στη φαρμακευτική αγωγή. Πριν ξεκινήσει η θεραπεία με νέο αντιψυχωτικό φάρμακο, πρέπει να ληφθεί πλήρες ιστορικό φαρμάκων και ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή σε προηγούμενη θεραπεία, θα γίνει η επιλογή ενός νέου φαρμάκου.

### **1.6 Αιτιοπαθογένεια της Σχιζοφρένειας**

Παρά την εκτεταμένη έρευνα που έχει γίνει για αρκετές δεκαετίες γύρω από την αιτιολογία της σχιζοφρένειας, η ακριβής αιτία παραμένει άγνωστη. Η αιτιολογία των περισσότερων ψυχώσεων, όπως είναι η σχιζοφρένεια, είναι πολυπαραγοντική, δηλαδή δεν μπορεί να αποσαφηνιστεί εύκολα από ένα ενιαίο γενετικό ή περιβαλλοντικό παράγοντα. Η κλινική εικόνα των ασθενών με σχιζοφρένεια ποικίλει και οι ασθενείς εμφανίζουν εξαιρετικά έντονα και επίπονα συμπτώματα που μπορεί να διευρύνονται από έντονη διέγερση έως και να φτάνουν στα όρια της απάθειας. Η ασθένεια συνήθως παρεμβαίνει στην ικανότητα του ασθενούς να συμμετέχει σε κοινωνικά γεγονότα και να ενθαρρύνει ουσιαστικές σχέσεις. Το αντίκτυπο στην προσωπική ζωή των ασθενών είναι μεγάλο, καθώς στην πλειονότητα τους οι ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν δημιουργούν οικογένεια και δύσκολα βρίσκουν και δημιουργούν ανεξάρτητη επαγγελματική απασχόληση. Η κοινωνική απομόνωση, μεταξύ άλλων ανώμαλων (σχιζοειδών) συμπεριφορών, συνήθως προηγείται του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου ενός ατόμου. Ωστόσο και στην πορεία της νόσου, τα κοινωνικά στερεότυπα που έχουν εγκαθιδρυθεί θεωρούν ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είναι τρελοί με διαταραγμένη λογική και βίαιη συμπεριφορά. Ωστόσο, είναι ευρέως αποδεκτό ότι οι διάφοροι φαινότυποι της ασθένειας προκύπτουν από πολλαπλούς παράγοντες, όπως είναι η γενετική προδιάθεση και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες (Cooper, 1967). Στην Εικόνα 3 δίνεται ένα διάγραμμα των πολλαπλών παραγόντων που στοιχειοθετούν τη σχιζοφρένεια.



Εικόνα 3 Σχεδιαγραμματική απεικόνιση του πολυπαραγοντικού φαινομένου της σχιζοφρένειας

### 1.6.1 Γενετικοί Παράγοντες

Η αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας έχει συσχετιστεί με την κληρονομικότητα. Μελέτες σε δίδυμα άτομα (PF Sullivan, 2003, Hilker et al., 2018) και υιοθετημένα έχουν προσδιορίσει μια γενετική βάση για τις διαταραχές στο φάσμα της σχιζοφρένειας, ωστόσο το εύρος της φαινοτυπικής τους εκδήλωσης παραμένει ασαφές (Tsuang et al., 1999). Η γενετική προδιάθεση εκφράζεται αθόρυβα, με διάχυτη αλλά και ήπια επίδραση στο επίπεδο της εγκεφαλικής μορφολογίας και των γνωστικών ικανοτήτων. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία (Siever and Davis, 2004) τα συμπτώματα που μοιάζουν με ψυχωτικά και εκείνα που είναι παρόμοια με ελλείματα, μπορεί να κληρονομούνται ανεξάρτητα σε φυσιολογικά άτομα και σε άτομα που βρίσκονται στο φάσμα της σχιζοφρένειας. Ακόμη, μελέτες από οικογένειες με ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια υποδηλώνουν την ύπαρξη τουλάχιστον δύο κληρονομικών παραγόντων στη σχιζότυπη διαταραχή: ο ένας σχετίζεται με τα θετικά συμπτώματα και ο άλλος σχετίζεται με τα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα (Kendler et al., 1991, Fanous et al., 2001).

Η επιστημονική κοινότητα έχει καταλήξει στη θεώρηση ότι η σχιζοφρένεια είναι μια σύνθετη διαταραχή που προκαλείται ως αποτέλεσμα μικρών αλλαγών σε πολλά γονίδια (Ripke et al., 2014). Η πιο πρόσφατη μελέτη που έχει γίνει σε επίπεδο γονιδιώματος μελέτησε 36,989 ασθενείς με σχιζοφρένεια και κατέληξε σε 108 γενετικούς τόπους (loci) που σχετίζονται με την ασθένεια. Πολλοί τόποι σχετίζονται με τη σηματοδότηση των D2-

υποδοχέων καθώς και με την γλουταμεργική νευροδιαβίβαση και με τασοεξαρτώμενους διαύλους  $Ca^{2+}$  (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Γονίδια που έχουν συσχετισθεί με την ασθένεια είναι εκείνα που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες dysbindin (που είναι γνωστή και ως Dystrobrevin Binding-Protein 1 - DTNBP1) και neuregulin1 (NRG1). Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι τα γονίδια DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1), DAO (D-amino-acid oxidase), DAOA (D-amino-acid oxidase activator) και το RGS4 (Regulator of G-Protein Signalling 4) παίζουν κάποιο ρόλο στο γενετικό αποτύπωμα της σχιζοφρένειας, ωστόσο μελέτες ακόμα χρειάζονται για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. (Owen et al. 2004). Η λίστα συμπληρώνεται από γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς της ντοπαμίνης και του γλουταμικού (υποδοχείς D2, AMPA, NMDA και mGluR3) και γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία των συνάψεων και την νευρωνική πλαστικότητα. Παραδείγματα είναι οι πρωτεΐνες συγκόλλησης, νευρολιγκίνη / NLGN4X και κοντακτίνη / CNTN4, και η πρωτεΐνη που συμμετέχουν στην ενδοκύτωση συναπτικών κυστιδίων όπως η SNAP91 / AP180 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Οι μελέτες αυτές αλλά και μελέτες σε επίπεδο βιολογίας συστημάτων έχουν επιπλέον αναδείξει τον κεντρικό ρόλο σηματοδοτικών μονοπατιών, και των αντιστοίχων πρωτεϊνικών κινασών που κυριαρχούν σε αυτά τα μονοπάτια, στην σχιζοφρένεια μελετώντας είτε πτωματικό υλικό από ασθενείς ή ζωικά μοντέλα. Μια κεντρική διαπίστωση είναι ότι στη χρόνια σχιζοφρένεια σηματοδοτικά μονοπάτια όπως αυτά των κινασών Akt αλλά και των κινασών JNK εμφανίζονται να είναι απορρυθμισμένα (McGuire et al., 2017).

Τρία σημαντικά γονίδια για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, τη δημιουργία και την πλαστικότητα των συνάψεων, τα οποία έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με την παθογένεια της σχιζοφρένειας είναι το DISC-1, το NRG-1 και το Dysbindin-1. Το πρώτο γονίδιο απαιτείται για την ανάπτυξη των προγονικών νευρωνικών κυττάρων στον εγκέφαλο κατά την εμβρυική ανάπτυξη., ενώ οι μεταλλάξεις του φαίνεται να αυξάνουν την ψυχοτρόπο δράση των αμφεταμινών. Η πρωτεΐνη DISC1 συμμετέχει στην ενεργοποίηση των κινασών ERK και Akt, οπότε η μείωση της έκφρασης του μορίου σταματά το σηματοδοτικό καταρράκτη που επάγεται από αυτές τις δύο κινάσες (Ozeki et al., 2003).

Το γονίδιο NRG-1 κωδικοποιεί έναν τροφικό παράγοντα, ο οποίος διεγείρει τους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης ErbB, ρυθμίζοντας τη νευρωνική μετανάστευση, την αξονική αύξηση, τη δημιουργία των συνάψεων, την κυτταρική επιβίωση και το σχηματισμό της μυελίνης. Η νευρογουλίνη σηματοδοτεί μέσω της AKT, ενώ έχει βρεθεί ότι στους

σχιζοφρενείς, ότι η επαγόμενη από τη νευροουλίνη φωσφορυλίωση της AKT είναι μειωμένη (Mei and Xiong, 2008).

Τέλος το γονίδιο Dysbindin-1 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη που αποτελεί μέρος τους συμπλόκου της δυστροφίνης, ενώ σε πολυάριθμες μελέτες έχει φανεί ότι οι μεταλλάξεις του εμφανίζονται συχνά στο γονιδίωμα των σχιζοφρενών. Το προϊόν του γονιδίου ελέγχει τη νευροδιαβίβαση μέσω των ντοπαμινεργικών και των γλουταμινεργικών νευρώνων. Η υπερέκφραση του γονιδίου βρέθηκε να έχει νευροπροστατευτική δράση σηματοδοτώντας μέσω της AKT, ενώ η αποσιώπηση του οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο (Mao et al., 2009).

Εύκολα λοιπόν διακρίνεται από όλα τα παραπάνω ότι τα γνωστά γονίδια τα οποία συμμετέχουν στην παθογένεια της σχιζοφρένειας, αλληλεπιδρούν με το γονίδιο της AKT. Έτσι δόθηκε το έναυσμα για τη μελέτη του γονιδίου αυτού και των πολυμορφισμών του στην παθογένεια της σχιζοφρένειας.

Το γονίδιο της AKT κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη η οποία συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη και στη λειτουργία του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Το 2007 ήρθαν τα πρώτα δεδομένα από πτωματικό υλικό εγκεφάλων σχιζοφρενών, καθώς και ζωικά μοντέλα, σύμφωνα με τα οποία οι διαταραχές στη σηματοδότηση της AKT συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου.

Με βάση λοιπόν τα δεδομένα που υπήρχαν για την αιτιολογική σχέση μεταξύ της AKT και της εμφάνισης της σχιζοφρένειας, σκοπός της παρούσας εργασίας, ήταν να μελετήσει εκείνους τους μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της AKT, που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου. Συνολικά, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 20 ερευνητικές μελέτες, οι οποίες ανέδειξαν 21 διαφορετικούς πολυμορφισμούς, σχετικούς με τη σχιζοφρένεια.

## **2. Εισαγωγή στο σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K – AKT**

### **2.1 PI3K**

Η φωσφορυλίωση και αποφωσφορυλίωση μορίων ινοσιτόλης της λιπιδικής μεμβράνης είχε παρατηρηθεί ως τρόπος ελέγχου ποικίλων λειτουργιών των κυττάρων. Το μόριο της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης μπορεί να φωσφορυλιωθεί σε τρεις από τις ελεύθερες υδροξυλικές ομάδες που διαθέτει και να σχηματίσει μ' αυτόν τον τρόπο επτά διαφορετικά φωσφολιπίδια τα οποία πραγματοποιούν διακριτούς ρόλους σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες, όπως η μεταφορά που επιτελείται μέσω κυστιδίων και η μεταγωγή ενδοκυτταρικών σημάτων. Την δεκαετία του 80, δημοσιεύτηκαν αρκετές ερευνητικές εργασίες πολλών διαφορετικών ομάδων που ασχολήθηκαν με το συγκεκριμένο θέμα και βρέθηκε ότι υπάρχει ένα ένζυμο που φωσφορυλιώνει μόρια φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης και συσχετίζεται με ενεργοποιημένους υποδοχείς αυξητικών παραγόντων και με ογκοπρωτεΐνες ( Sugimoto et al., 1984; Whitman et al., 1985). Εκείνη την χρονική περίοδο, ήταν γνωστή η ύπαρξη μόνο δύο μορίων που είναι παράγωγα της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης, της 4-φωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI-4-P) και της 4,5- διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI-4,5-P<sub>2</sub>). Το 1988, δείχθηκε ότι η ενζυμική δραστηριότητα της ογκοπρωτεΐνης mt (middle T antigen) των polyoma ιών ασκείται μέσω φωσφορυλίωσης της υδροξυλομάδας στην θέση 3 του δακτυλίου της ινοσιτόλης και πως μ' αυτόν τον τρόπο παράγεται η 3-φωσφορική φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (PI-3P) (Whitman et al., 1988). Το επόμενο έτος αποδείχθηκε ότι ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων PDGF προκαλεί την διέγερση του ενζύμου αυτού και ως επακόλουθο την παραγωγή της 3,4 – διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης και της 3,4,5-τριφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης σε λεία μυϊκά κύτταρα (Auger et al., 1989). Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στην ασφαλή υπόθεση και πρόταση πως η δραστηριότητα της 3-κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PI3K) είναι σημαντική για τις κυτταρικές απαντήσεις σε αυξητικούς παράγοντες και για την κακοήγη εξαλλαγή των κυττάρων (Stephens et al., 1993).

Οι PI3K αποτελούν μια οικογένεια ενδοκυτταρικών κινασών που φωσφορυλιώνουν ομάδες υδροξυλίων στην θέση 3 του δακτυλίου ινοσιτόλης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης των λιπιδίων που εντοπίζονται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Τα ανθρώπινα κύτταρα εκφράζουν τρεις τάξεις ενζύμων PI3K και όλες εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η τάξη I αποτελείται από 4 καταλυτικές ισομορφές: p110α που κωδικοποιείται απ' το γονίδιο PIK3CA, p110β (PIK3CB), p110γ (PIK3CG) και p110δ (PIK3CD). Οι ισομορφές αυτές καταλύουν την φωσφορυλίωση της PI-4,5-P<sub>2</sub> σε PI-3,4,5-P<sub>3</sub> (ή PIP<sub>3</sub>) ενώ οι ισομορφές της τάξης II καταλύουν τη φωσφορυλίωση της PI-4-P σε PI-3,4-P<sub>2</sub>. Τα φωσφολιπίδια αυτό δρουν σαν δεύτεροι αγγελιαφόροι που κινητοποιούν κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες στην μεμβράνη των κυττάρων ή σε ενδομεμβρανικές περιοχές. Παλαιότερα, ήταν γνωστό πως η PIP<sub>3</sub> και η PI-3,4-P<sub>2</sub> εντοπίζονται αποκλειστικά στην κυτταρική μεμβράνη. Πιο πρόσφατες μελέτες, όμως, έχουν δώσει στο φως στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η PIP<sub>3</sub> και η PI-3,4-P<sub>2</sub> εντοπίζονται σε ενδομεμβρανικές περιοχές που συνεισφέρουν στην άμεση ενεργοποίηση της AKT. Ωστόσο, η σύνθεση του PI-3,4-P<sub>2</sub> έπεται της συνθέσεως του PIP<sub>3</sub>, ίσως σαν αποτέλεσμα της δράσης της φωσφατάσης SHIP στο PIP<sub>3</sub> (Franke et al., 1997; Guilherme et al., 1996). Οι ισομορφές p110α και p110β εκφράζονται σε όλους τους ιστούς, ενώ οι p110γ και p110δ εντοπίζονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Κάθε καταλυτική υπομονάδα (p110) σχηματίζει ένα ετεροδιμερές με μια ρυθμιστική υπομονάδα (p85) που ελέγχει την ενεργότητα και την υποκυτταρική εντόπιση του διμερούς. Η τάξη I διαιρείται περαιτέρω σε IA και IB. Η IA περιλαμβάνει τα p110α, p110β και p110δ που προσδέεται στην p85 ρυθμιστική υπομονάδα, ενώ η τάξη IB αποτελείται από το p110γ. Η τάξη II περιλαμβάνει τρεις διαφορετικούς τύπους, C2α, C2β και C2γ. τέλος, υπάρχει μόνο ένα μέλος στην πανταχού εκφράζουσα τάξη III, το PI3K-C3 ή αλλιώς Vps34.

Όσον αφορά τον μηχανισμό ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού, φαίνεται πως συμμετέχουν υποδοχείς που ενδοκυτταρικά καταλήγουν στην ενεργοποίηση του PI3K με ποικίλους τρόπους. Τόσο οι υποδοχείς που συνδέονται με G πρωτεΐνες όσο και οι υποδοχείς που έχουν ενδογενή δράση κινάσης τυροσίνης ενεργοποιούν τις PI3K με τρόπο εξαρτώμενο εν μέρει από την γενικότερη κατάσταση του κυττάρου. Οι καταλυτικές υπομονάδες τάξης I ενεργοποιούνται από υποδοχείς τυροσινικής κινάσης (IGF-1, EGF, NGF, BDNF) ή από υποδοχείς που συζευγνύονται με G πρωτεΐνες, όπως οι υποδοχείς γλουταμικού οξέος. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως για να υπάρξει πλήρης ενεργοποίηση της p110 καταλυτικής υπομονάδας απαιτείται και αλληλεπίδραση με μικρές GTPάσες. Για τις p110α, p110γ, p110δ, υπάρχει μια επικράτειά τους που αλληλεπιδρά με μέλη της υποοικογένειας Ras ή R-ras, ενώ η p110β συνδέεται με μέλη της υποοικογένειας Rac/cdc42. Όταν ενεργοποιηθεί, η ρυθμιστική υπομονάδα αλληλεπιδρά με την καταλυτική μέσω μιας επικράτειας με ομολογία προς το Src (SH2) και προκαλείται μια διαμορφωτική

αλλαγή της τριασδιάστατης δομής του ετεροδιμερούς που ενεργοποιεί την καταλυτική δραστηριότητα. Τα μέλη της τάξης IA συνδέονται με ρυθμιστικές υπομονάδες που διαθέτουν SH2 επικράτειες οι οποίες συνδέονται είτε με κατάλοιπα φωσφοτυροσίνης στην εσωτερική επιφάνεια υποδοχέων αυξητικών παραγόντων είτε σε πρωτεΐνες – προσαρμοστές, όπως ο IRS1. Από την άλλη μεριά, το μοναδικό μέλος της τάξης IB p110γ συνδέεται με ρυθμιστικές υπομονάδες που συσχετίζονται με τις βγ υπομονάδες ενεργοποιημένων G πρωτεϊνών. Με την ενεργοποίηση του ετεροδιμερούς της PI3K, προκαλείται φωσφορυλίωση του PIP2 προς PIP3. Όλα τα παραπάνω συντελούν στην τοπική αύξηση του PIP<sub>3</sub> στην μεμβράνη, η οποία δρα ως σηματοδοτικό μόριο για πρωτεΐνες που διαθέτουν επικράτειες πλεκστρίνης, όπως η AKT και η PDK1.

Τις δράσεις της PI3K ανταγωνίζεται η πρωτεΐνη PTEN. Αυτή συνιστά μια φωσφατάση η οποία αρχικά είχε κλωνοποιηθεί και χαρακτηριστεί ως μια ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη. Η PTEN αποφωσφορυλιώνει τα μόρια PIP3 της μεμβράνης και μ' αυτόν τον τρόπο δημιουργεί PI-4,5-P2, δράση που αντιτίθεται αυτής της PI3K, με συνέπεια την διακοπή της προώθησης της σηματοδότησης σε μόρια του μονοπατιού που εντοπίζονται σε κατώτερα τμήματά του, όπως την κινάση AKT. Μετά από το αρχικό ερέθισμα της πρόσδεσης των αυξητικών παραγόντων στους υποδοχείς τους, η σύνθεση των προϊόντων της δράσης της PI3K παρατηρείται μέσα σε δευτερόλεπτα έως λεπτά, εμφανίζει ένα μέγιστο σημείο κατά την πρώτη ώρα και στην συνέχεια μειώνεται με ρυθμό που εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο και το αρχικό ερέθισμα (Auger et al., 1989). Η μεταβολή αυτή του παραγόμενου σήματος επιτυγχάνεται σε μεγάλο βαθμό από την δράση της PTEN σε συνδυασμό με την απενεργοποίηση της PI3K. Τέλος, έχει βρεθεί πως η φωσφατάση PTEN αποτελεί έναν από τους συνηθέστερους στόχους μεταλλάξεων που ανευρίσκονται σε καρκινικά κύτταρα.

## 2.2 AKT

Ένας σημαντικός στόχος του προϊόντος της δράσης της PI3K, της PIP3, ο οποίος έχει καθοριστικό ρόλο στη σηματοδότηση του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης των κυττάρων είναι η πρωτεϊνική κινάση σερίνης / θρεονίνης AKT (Εικόνα 4). Η κινάση σερίνης / θρεονίνης AKT (V-AKT murine thymoma viral oncogene homolog), γνωστή και ως πρωτεϊνική κινάση B (PKB), είναι ένα σχετικά νέο μέλος της οικογένειας των AGC κινασών. Ανακαλύφθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 90 σαν ένας κύριος ρυθμιστής της ομαλής λειτουργίας του κυτταρικού κύκλου (Brazil et al., 2004). Έχει μοριακό βάρος 57 kDa και ο κεντρικός ρόλος της πρωτεΐνης αυτής διαφαίνεται από το γεγονός πως, τρεις δεκαετίες μετά την ανακάλυψή της, έχουν δημοσιευτεί χιλιάδες εργασίες που επισημαίνουν την



ρυθμιστική δράση της AKT σε πολλαπλές πτυχές της κυτταρικής σηματοδότησης. Παρόλο που υπάρχουν και άλλα σηματοδοτικά μόρια που ενεργοποιούνται ταυτόχρονα και εκτελούν καθοδικά του μονοπατιού λειτουργίες εξαιτίας της ενεργοποίησης της PI3K, η AKT αποτελεί τον πιο γνωστό και καλύτερα μελετημένο στόχο του μονοπατιού PI3K/AKT.

Η PI3K ενεργοποιείται από υποδοχείς αυξητικών παραγόντων οι οποίοι αποτελούν μέλη είτε της οικογένειας υποδοχέων κινάσης τυροσίνης είτε της οικογένειας υποδοχέων συζευγμένων με G πρωτεΐνες, όπως ο υποδοχέας της ινσουλίνης και οι υποδοχείς νευροτροφίνης είτε από υποδοχείς κυτταροκινών. Πρόσδεση των αυξητικών παραγόντων στην εξωκυτταρική επιφάνεια των υποδοχέων τους προκαλεί διαμορφωτικές αλλαγές στους υποδοχείς αυτούς και το αποτέλεσμα της διαδικασίας αυτής, όπως αναφέραμε στο τμήμα 2.1, είναι η ενεργοποίηση της PI3K.

Με την σειρά της, η PI3K φωσφορυλιώνει μόρια PIP2 προς PIP3, με αποτέλεσμα την αύξηση των καταλοίπων PIP3 που βρίσκονται αγκυροβολημένα στο εσωτερικό της μεμβράνης του κυττάρου. Το PIP3 δρα ως μόριο που προσελκύει και κατευθύνει την εντόπιση της AKT και μιας άλλης πρωτεΐνης, της PDK1, στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Αρχικά, η PIP3 δεσμεύεται σε μια επικράτεια της AKT που είναι γνωστή ως επικράτεια με ομολογία πλεκστρίνης (PH). Εξαιτίας της αλληλεπίδρασής τους, η AKT αγκυροβολεί στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Στην ανενεργή της διαμόρφωση, η επικράτεια PH της AKT είναι ανασταλτική και εμποδίζει την φωσφορυλίωση και συνεπώς την ενεργοποίησή της. Η πρωτεΐνη PDK1 διαθέτει και αυτή μια επικράτεια PH και δεσμεύεται σε σημεία της μεμβράνης πλησίον αυτών που εντοπίζεται η AKT. Η πρόσδεση της AKT σε μόρια PIP3 προκαλεί την μεταβολή της τεταρτοταγούς διαμόρφωσης της, επιτρέποντας στην PDK1 να έχει πρόσβαση στο σημείο που την φωσφορυλιώνει, στο κατάλοιπο θρεονίνης στην θέση 308 στο ενεργό κέντρο της AKT ή αλλιώς στην T – θηλιά. Η φωσφορυλίωση της AKT από την PDK1 την ενεργοποιεί και θεωρείται απαραίτητη για την δραστικότητα της. Επομένως, η σύνθεση της PIP3 προκαλεί την σύνδεση και των δύο κινασών με την μεμβράνη και οδηγεί στην φωσφορυλίωση και στην ενεργοποίηση της AKT.

Επιπλέον, για να ενεργοποιηθεί στο μέγιστο δυνατό βαθμό η AKT, απαιτείται η φωσφορυλίωσή της σε μια υδρόφοβη αλληλουχία που διαθέτει στο καρβοξυτελικό της άκρο στο κατάλοιπο σερίνης στην θέση 473. Αυτό πραγματοποιείται από μια δεύτερη διαφορετική πρωτεϊνική κινάση, την mTOR, η οποία αποτελεί, όπως θα πούμε παρακάτω, μέρος ενός συμπλόκου, του mTORC2, το οποίο διεγείρεται επίσης από αυξητικούς παράγοντες. Αξίζει να σημειωθεί πως παρόλο που τα μόρια της AKT που δεν έχουν

φωσφορυλιωθεί στα κατάλοιπα S473 εμφανίζουν δραστικότητα, η δραστικότητα αυτή διαφαίνεται ως δραστικά ελαττωμένη και έχει τεκμηριωθεί πως η φωσφορυλίωση στο κατάλοιπο S473 σταθεροποιεί την πρωτεΐνη για την πραγματοποίηση της φωσφορυλίωσης στο κατάλοιπο T308 και συνεπώς εν τέλει στην πλήρη ενεργοποίηση της AKT.

Η φωσφορυλίωση στα κατάλοιπα Thr308 και Ser473 και η επακόλουθη ενεργοποίηση της AKT οδηγεί στην φωσφορυλίωση από την AKT αρκετών ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών, κυρίως αυτών που διαθέτουν την αλληλουχία RXRXXS/T-φ (Scheid and Woodgett, 2001), όπου το X είναι ένα οποιοδήποτε αμινοξύ και το φ υποδεικνύει μια προτίμηση της πρωτεΐνης προς μεγάλα, υδρόφοβα κατάλοιπα. Με αυτόν τον τρόπο, οι στόχοι της AKT είτε ενεργοποιούνται είτε, συνηθέστερα, αναστέλλεται η λειτουργία τους. Ωστόσο, απλά και μόνο η παρουσία αυτού του μοτίβου, το οποίο ανιχνεύεται σε χιλιάδες πρωτεΐνες, δεν καθιστά την πρωτεΐνη που το διαθέτει ως κυρίαρχο στόχο της AKT. Παράγοντες, όπως η προσβασιμότητα του υποστρώματος, αλληλεπιδράσεις με την AKT, καθώς επίσης και η διαμερισματοποίηση του κυττάρου είναι πιθανό να συμβάλλουν. Επιπλέον, μερικά καλά χαρακτηρισμένα υποστρώματα της AKT φωσφορυλιώνονται σε τροποποιημένες εκδοχές του μοτίβου αυτού, όπως η πρωτεϊνική κινάση AMPK και η ACLY, οι οποίες διαθέτουν ένα κατάλοιπο προλίνης στο 5' άκρο αντί της τυπικής αλληλουχίας διαδοχικών αμινοξέων αργινίνης (Berwick et al., 2002; Horman et al., 2006). Πλέον είναι αποδεκτό ότι ακόμη και τα καλύτερα χαρακτηρισμένα υποστρώματα της AKT δεν ελέγχονται εξ ολοκλήρου απ' αυτήν, αλλά υπόκεινται σε ρύθμιση και από άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια.

Το μονοπάτι PI3K/AKT/ mTOR αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ενδοκυτταρικό σηματοδοτικό μονοπάτι στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στον μεταβολισμό, στην επιβίωση του κυττάρου υπό συνθήκες αντίξοες, την κινητικότητα του κυττάρου, στον κυτταρικό κύκλο, στην πρωτεϊνοσύνθεση, στην νευρωνική πλαστικότητα και μορφολογία, την απόπτωση και την αγγειογένεση (Hixon et al., 2010). Όταν ενεργοποιείται από την PI3K, η AKT δρα σε πληθώρα υποστρωμάτων και τροποποιεί την δραστηριότητά τους μέσω φωσφορυλίωσης ή δημιουργίας συμπλόκων. Έχουν αναφερθεί περισσότερα από 100 υποστρώματα της AKT στην βιβλιογραφία. Ενώ δεν έχει κατοχυρωθεί πως όλα τα αναφερθέντα μόρια-στόχοι όντως αποτελούν υποστρώματα της AKT, τα δεδομένα που διαθέτουμε ανά τα έτη της έρευνας γύρω από την AKT συνιστούν πως υπάρχει μεγάλο ρεπερτόριο στόχων της AKT καθένας από τους οποίους επιτελεί διαφορετική λειτουργία, πράγμα που συνάδει και με τον ρυθμιστικό ρόλο της AKT σε πολλά διαφορετικά υποστρώματα.. Οι πρωτεΐνες – στόχοι της AKT έχουν πολλές διακριτές λειτουργίες, όπως κινάσες λιπιδίων και πρωτεϊνών, μεταγραφικοί παράγοντες, ρυθμιστικές πρωτεΐνες μικρών G πρωτεϊνών και μεταφοράς

κυστιδίων, μεταβολικά ένζυμα, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και άλλες πολλές. Μερικά παραδείγματα από αυτά τα υποστρώματα περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη BAD, η E3 λιγάση της ουβικουιτίνης, την κασπάση 9, τον μεταγραφικό παράγοντα FoxO1, τον μεταφορέα της γλυκόζης (GLUTs), την ενδοθηλιακή συνθάση του μονοξειδίου του αζώτου (eNOs), την πρωτεΐνη mTOR, την κινάση IκB (IKK), τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κappaB, την κινάση της συνθετάσης της γλυκόζης 3β (GSK-3β), το υπόστρωμα της AKT που είναι πλούσιο σε κατάλοιπα προλίνης των 40 kDa, τον μεταγραφικό παράγοντα CREB, την p21CIP1, p27KIP1 και την φωσφοδιεστεράση 3β (PDE3B) (LoPiccolo et al., 2008). Η AKT ενέχεται στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό μέσω ρύθμισης πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον κυτταρικό κύκλο, όπως η κυκλίνη D1, η p21CIP1, p27KIP1, Myt1, Wee1. Η AKT επίσης παίζει κεντρικό ρόλο στην επιβίωση του κυττάρου μέσω της αλληλεπίδρασής της με την πρωτεΐνη BAD, MDM2 και την επακόλουθη ρύθμιση του p53, FoxO1, Bcl-2 και του Bax. Η AKT επιδρά στον κυτταρικό μεταβολισμό με την ρύθμιση της GSK3, PFKFB2, PIP5K και της AS160. Μπορεί επίσης να επηρεάζει την πρωτεϊνοσύνθεση μέσω της αλληλεπίδρασής της με την κινάση S6, TSC1 και με την πρωτεΐνη mTOR. Τέλος, ο ρόλος της στον εκφυλισμό των νευρώνων έχει μελετηθεί εκτενώς και φαίνεται να πραγματοποιείται με την φωσφορυλίωση από την AKT της χανιτγκτίνης και της αταξίνης-1. Είναι εμφανές, λοιπόν, ότι η φωσφορυλίωση αυτών των ποικίλων υποστρωμάτων από την AKT αποτελεί το εναρκτήριο έναυσμα για ποικίλες βιολογικές απαντήσεις.

Ενώ οι φωσφορυλίωσεις της AKT στις θέσεις T308 και S473 θεωρούνται απολύτως αναγκαίες και υποχρεωτικές για την εμφάνιση της μέγιστης δράσης της AKT, έχουν επισημανθεί πολλές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις που συμβαίνουν στην AKT, οι οποίες βοηθούν στην ορθή και σωστή ενεργοποίηση της AKT, στην απενεργοποίηση, στην κυτταρική της εντόπιση, ή ίσως στην εκλεκτικότητα των υποστρωμάτων που φωσφορυλιώνει.

Πολλές επιπρόσθετες θέσεις φωσφορυλίωσης της AKT έχουν χαρακτηριστεί και μερικές από αυτές έχουν συνδεθεί με την λειτουργικότητα της AKT. Η θέση T450 σε μια περιοχή της πρωτεΐνης που χαρακτηρίζεται ως το μοτίβο ενεργοποίησης της AKT είναι ιδιοστατικά φωσφορυλιωμένη από το σύμπλοκο mTORC2 και είναι απαραίτητο για την σωστή αναδίπλωση της AKT στην τεταρτοταγή της δομή. Στην ρυθμιστική επικράτεια της AKT, οι θέσεις S477 και T479 φωσφορυλιώνονται με τρόπο εξαρτώμενο από την φάση του κυτταρικού κύκλου από το σύμπλοκο κυκλίνης A – CDK2, αλλά μπορεί να φωσφορυλιωθούν και από τον σύμπλοκο mTORC2 μαζί με την θέση S473, προκειμένου να ενισχυθεί η δραστηριότητά της AKT. Η κινάση της κασεΐνης 2 έχει δειχθεί ότι φωσφορυλιώνει την θέση

S129 και αυξάνει την καταλυτική της δραστηριότητα (Di Maira et al., 2005), ενώ η GSK-3 α φωσφορυλιώνει την AKT στο σημείο T312 για να μειώσει την δραστηριότητά της. Επιπλέον, μελέτες φωσφοπρωτεωμικής έχουν αναδείξει ως θέση φωσφορυλίωσης της AKT πολλά κατάλοιπα τυροσίνης, χωρίς να γνωρίζουμε τον ακριβή ρόλο της τροποποίησης αυτής.

## **2.2.1 Στόχοι της AKT**

### **2.2.1.1 Κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου 3 (GSK3)**

Η GSK3 ήταν το πρώτο υποστρώμα της AKT που χαρακτηρίστηκε (Cross et al., 1995). Και αυτή η πρωτεΐνη αποτελεί μια κινάση που φωσφορυλιώνει πρωτείνες σε κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη δύο ισομορφών της GSK3, της GSK3α και της GSK3β, οι οποίες μοιράζονται 85% ομολογία της αλληλουχίας τους και είναι λειτουργικά πλειοτροπικές σε ορισμένα υποστρώματα, ενώ εμφανίζουν και ιστο-ειδικές δράσεις, ανάλογα την ισομορφή που εντοπίζεται στον συγκεκριμένο ιστό (Εικόνα 4).

Μέσω της δημιουργίας συμπλόκων με διάφορα σηματοδοτικά μόρια, η GSK3 συμμετέχει σε πολλά ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια, με ιδιαίτερη προτίμηση στο μονοπάτι Wnt- β-κατενίνης. Θεωρείται πως η ρύθμιση της λειτουργίας της GSK3 όταν συμμετέχει στο μονοπάτι Wnt- β-κατενίνης γίνεται με τρόπο διαφορετικό από εκείνον της πρόσδεσης του αυξητικού παράγοντα στον υποδοχέα του και της έναρξης της σηματοδότησης του μονοπατιού μέσω PI3K-AKT.

Η GSK3 είναι γενικά ενεργή επί απουσίας εξωγενών ερεθισμάτων και καθίσταται ταχέως ανενεργή όταν το κύτταρο δέχεται διέγερση από αυξητικούς παράγοντες. Η AKT διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ρύθμιση της λειτουργικότητας της GSK3, φωσφορυλιώνοντας την σε μια συντηρημένη αλληλουχία στις δύο ισομορφές GSK3α και β που εντοπίζεται στο αμινο-αρχικό τους άκρο στις θέσεις S21 και S9, αντίστοιχα. Η φωσφορυλίωση αυτή έχει ανασταλτική δράση στην δραστηριότητα κινάσης των GSK3α και GSK3β. Η μοριακή βάση αυτής της ρύθμισης πηγάζει από την ίδια την ειδικότητα της GSK3 προς τα υποστρώματά της. Πιο συγκεκριμένα, η GSK3 φωσφορυλιώνει σε κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης, αφού έχει προηγηθεί η φωσφορυλίωση καταλοίπων σερίνης και θρεονίνης με απόσταση τέσσερα αμινοξέα προς το αμινο-αρχικό άκρο από την θέση-στόχο. Η φωσφορική ομάδα στην θέση της απαιτούμενης προηγηθείσας φωσφορυλίωσης αναγνωρίζεται από μια περιοχή με ειδικότητα στην δέσμευση φωσφορικών ομάδων της επικράτειας με δραστηριότητα κινάσης της GSK3 και προσδένεται η πρωτεΐνη στο σημείο αυτό. Έτσι, μέσω της πρόσδεσης, η GSK3 λαμβάνει την κατάλληλη θέση, ώστε να

αναγνωρίσει και να φωσφορυλιώσει τα κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης που αποτελούν τον στόχο της φωσφορυλίωσης από την γειτονική καταλυτική περιοχή της κινάσης (Dajani et al., 2001; Frame et al., 2001; ter Haar et al., 2001).

Η GSK3 ρυθμίζει ένα μεγάλο ρεπερτόριο μορίων – στόχων, οι περισσότεροι από τους οποίους είτε αναστέλλονται είτε αποικοδομούνται έπειτα από την φωσφορυλίωση από την GSK3 (Kaidanovich-Beilin and Woodgett, 2011). Γι' αυτόν τον λόγο, όταν πραγματοποιείται η έναρξη της σηματοδότησης μέσω αυξητικών παραγόντων και ενεργοποίηση της AKT, αυτοί οι στόχοι της GSK3 είναι ενεργοί αφού η GSK3 αναστέλλεται από την AKT. Το γεγονός ότι διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια και πρωτεϊνικές κινάσες επιτελούν τις αρχικές φωσφορυλίώσεις που απαιτούνται για την έναρξη της δράσης της GSK3 επιτρέπει την ρύθμιση αυτών των στόχων της GSK3 από ένα απαρτιωμένο κύκλωμα σημάτων με διαφορετική προέλευση των επιμέρους σημάτων.

Ορισμένες πρωτεΐνες – στόχοι της GSK3 συμμετέχουν στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιβίωση. Η φωσφορυλίωση τους δημιουργεί ένα μοτίβο που αναγνωρίζεται από ειδικές E3 λιγάσες της ουβικουιτίνης που στην συνέχεια προσθέτουν μόρια ουβικουιτίνης και έτσι δημιουργούν τις απαραίτητες συνθήκες για αποδόμηση των πρωτεϊνών αυτών από το πρωτεάσωμα. Τέτοια μόρια – στόχοι της GSK3 αποτελούν η πρωτεΐνη MCL-1, μέλος της οικογένειας αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 (Ding et al., 2007; Maurer et al., 2006; Morel et al., 2009) και ο μεταγραφικός παράγοντας c-myc (Sears et al., 2000; Welcker et al., 2004), τα οποία φωσφορυλιώνονται προκειμένου να αναγνωριστούν από την GSK3 από τις κινάσες JNK και ERK, αντίστοιχα. Συνεπώς, η AKT μπορεί να σταθεροποιήσει τις πρωτεΐνες αυτές και να αποτρέψει την αποικοδόμησή τους αναστέλλοντας την GSK3.

Επιπλέον, η GSK3 συμμετέχει στον κυτταρικό μεταβολισμό, είτε άμεσα μέσω φωσφορυλίωσης και αναστολής μεταβολικών ενζύμων, όπως η συνθάση του γλυκογόνου, είτε έμμεσα, μέσω αναστολής μεταγραφικών παραγόντων, όπως λόγω χάρη c-Myc, SREBP-1c, HIFα και NRF2 (Kaidanovich-Beilin and Woodgett, 2011). Πειράματα που διεξήχθησαν σε ποντικούς, απαλείφοντας γενετικά την αλληλουχία όπου φωσφορυλιώνει η AKT την GSK3 (κατάλοιπα S9 για την GSK3α και S21 για την GSK3β), εμφανίζουν διαταραχή στην σύνθεση γλυκογόνου στους μύες τους, όταν διεγείρονται με την χορήγηση ινσουλίνης. Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο επηρεάζει η ρύθμιση της GSK3 από την AKT τα υπόλοιπα υποστρώματα της GSK3 παραμένει αντικείμενο διερεύνησης.

### 2.2.1.2 Οικογένεια μεταγραφικών παραγόντων Forkhead Box O (FoxO)

Οι μεταγραφικοί παράγοντες FoxO απαρτίζονται από τα μέλη FoxO 1,3,4 και 6 και ελέγχουν την έκφραση γονιδίων που ενέχονται σε πληθώρα κυτταρικών διεργασιών, όπως, μεταξύ άλλων, στη προσαρμογή του κυττάρου σε παρατεταμένη νηστεία, σε χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης και στην σηματοδότηση μέσω της σωματομεδίνης C ή αλλιώς IGF-1 (van der Vos and Coffey, 2011; Webb and Brunet, 2014).

Η ενεργοποίηση του μονοπατιού PI3K/AKT και η φωσφορυλίωση του παράγοντα FoxO από την AKT δημιουργεί μια θέση πρόσδεσης για κυτταροπλασματικούς μοριακούς συνοδούς, τις πρωτεΐνες 14-3-3, οι οποίοι απομονώνουν τον FoxO σε ανενεργή μορφή στο κυτταρόπλασμα και έτσι προκαλείται μετατόπιση του FoxO από τον πυρήνα και διακοπή της μεταγραφής (Brunet et al., 1999; Kors et al., 1999) (Εικόνα 4). Πιο συγκεκριμένα, η AKT μεσολαβεί αυτής της ρύθμισης φωσφορυλιώνοντας τρία συντηρημένα κατάλοιπα σ' αυτούς τους μεταγραφικούς παράγοντες. Ο μεταγραφικός παράγοντας FoxO διαθέτει δύο θέσεις στις οποίες φωσφορυλιώνεται, μια στο αμινο-αρχικό του άκρο και μια δεύτερη μέσα στην αλληλουχία πυρηνικού εντοπισμού (NLS) του (T24 και S256 στον FoxO1). Με την δράση της AKT στο μόριο του FoxO δημιουργείται ένα μοτίβο αναγνώρισής του από τις πρωτεΐνες που προσδέουν φωσφορικές ομάδες 14-3-3, οι οποίες επιτελούν την εξαγωγή απ' τον πυρήνα του FoxO και απομόνωσή του στο κυτταρόπλασμα. Συνεπώς, η σηματοδότηση μέσω AKT καταστέλλει την έκφραση των γονιδίων – στόχων του FoxO, οι οποίοι συμμετέχουν στην έναρξη της απόπτωσης (λόγου χάρι οι πρωτεΐνες BIM και PUMA), την διακοπή της ροής του κυτταρικού κύκλου( παραδείγματος χάριν οι p21 και p27), τον καταβολισμό και την αναστολή της ανάπτυξης (σεστρίνη 3, MAP1LC3B, BNIP3), και ιστο-ειδικές μεταβολικές διεργασίες (PEPCK, G6PC) (van der Vos and Coffey, 2011; Webb and Brunet, 2014).

Η υψηλά συντηρημένη γενετική συσχέτιση της AKT και των μελών της οικογένειας FoxO δείχνει ότι η αλληλεπίδραση του ενδοκυττάρου σήματος από την PI3K μέσω της AKT και η καταστολή της μεταγραφής των στόχων του FoxO είναι ζωτικής σημασίας. Μελέτες σε ποντικούς και στο *C. elegans* στις οποίες πραγματοποιήθηκε απαλοιφή των αλληλομόρφων γονιδίων των ισομορφών της AKT αποδεικνύουν ότι οι κύριοι φαινότυποι που προκύπτουν από την απώλεια σηματοδότησης μέσω της AKT είναι αποτέλεσμα της συνεχούς μεταγραφής των γονιδίων – στόχων του FoxO. Όλα τα παραπάνω τεκμηριώνουν τον ρόλο του FoxO ως κεντρικό ρυθμιστή της σηματοδότησης από PI3K/AKT.

### 2.2.1.3 Σύμπλοκα mTORC1 και mTORC2

Τα μονοπάτια PI3K και AKT παίζουν έναν σημαντικό ρόλο, εξελικτικά συντηρημένο, στην προώθηση της ανάπτυξης των κυττάρων, των ιστών και του οργανισμού μέσω της έναρξης της σηματοδότησης από αυξητικούς παράγοντες, όπως ο IGF1. Αυτή η δράση επιτελείται μέσω της ενεργοποίησης του συμπλόκου με δράση πρωτεϊνικής κινάσης mTORC1 από την AKT το οποίο διεγείρει τις βιοσυνθετικές διαδικασίες που συμμετέχουν στην κυτταρική αύξηση (Saxton and Sabatini, 2017). Ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο η AKT ενεργοποιεί το mTORC1 είναι μέσω της φωσφορυλίωσης και αναστολής του TSC2, γνωστό και ως τουμπερίνη (Inoki et al., 2002; Manning et al., 2002, Potter et al., 2002), το οποίο αποτελεί μέρος ενός συμπλόκου που περιέχει το TSC1 και TBC1D7, γνωστό και ως σύμπλοκο TSC (Εικόνα 4). Μέσω μιας καρβοξυτελικής επικράτειας, το TSC2 δρα σαν σύμπλοκο που ενεργοποιεί την δραστικότητα GTPάσης της Rheb. Μ' αυτόν τον τρόπο καταλύεται η μετατροπή του Rheb-GTP σε Rheb-GDP (Saxton and Sabatini, 2017). Η Rheb στην μορφή που συνδέεται με GTP είναι ο κύριος ενεργοποιητής του mTORC1, ενώ στην μορφή που συνδέεται με GDP, το mTORC1 αναστέλλεται από το σύμπλοκο TSC. Η φωσφορυλίωση του TSC2 από την AKT αίρει την αναστολή του συμπλόκου TSC στο μόριο της Rheb, προκειμένου να ενεργοποιήσει το mTORC1 ως απόκριση σε αυξητικούς παράγοντες.

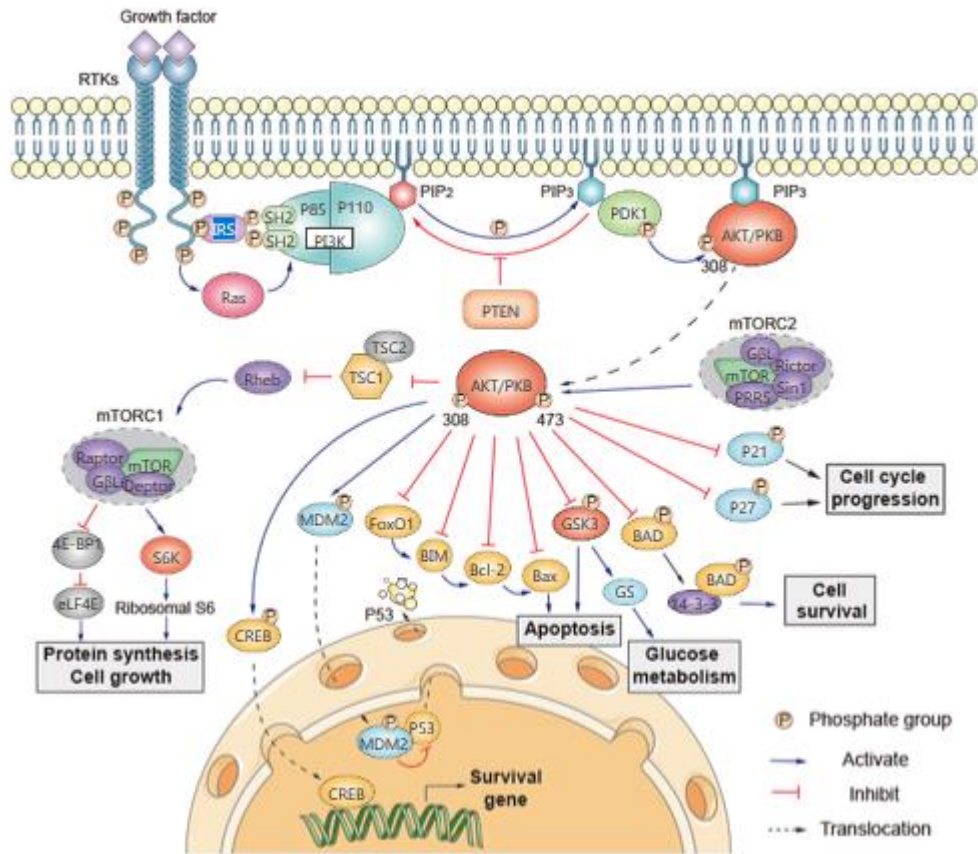
Επιπλέον, το σύμπλοκο TSC ρυθμίζεται και από μια άλλη πρωτεϊνική κινάση, την κινάση που ενεργοποιείται από το AMP (AMPK). Η AMPK είναι ένας βιοαισθητήρας της ενεργειακής κατάστασης του κυττάρου, αφού ενεργοποιείται όταν τα επίπεδα του AMP υπερβαίνουν σε μεγάλο βαθμό τα επίπεδα του ATP. Όταν τα κυτταρικά αποθέματα ενέργειας έχουν εξαντληθεί, η AMPK φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί το TSC, προκαλώντας την καταστολή του mTORC1. Το TSC ρυθμίζεται επίσης από την διαθεσιμότητα των αμινοξέων.

Έχουν χαρακτηριστεί και πολλά ακόμη μόρια που συμμετέχουν στην ρύθμιση του μονοπατιού. Η ενεργοποίηση του mTORC1 ελέγχεται και από έντονα, ανεξάρτητα ερεθίσματα που επηρεάζουν το Rheb και από μια επιπρόσθετη ομάδα μικρών GTPασών, των Rag (Saxton and Sabatini, 2017). Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι η AKT έχει προταθεί πως φωσφορυλιώνει απευθείας το mTOR στο σημείο S2448 (Nave et al., 1999; Sekulic et al., 2000). Η φωσφορυλίωση αυτή συχνά χρησιμοποιείται σαν δείκτης της ενεργοποίησης της mTORC1. Εντούτοις, επιπρόσθετες μελέτες έχουν δείξει ότι το S2448 φωσφορυλιώνεται από την κινάση της S6, μια πρωτεΐνη που ενεργοποιείται καθοδικά του mTORC1 (Chiang and Abraham, 2005; Holz and Blenis, 2005) και αυτή η φωσφορυλίωση συμβαίνει στο mTOR και στο mTORC1 και στο mTORC2 (Rosner et al., 2010). Τέλος, ένας ακόμη στόχος της AKT

που ενέχεται στην ρύθμιση της mTORC1 είναι το υπόστρωμα της AKT που είναι πλούσιο σε κατάλοιπα προλίνης και έχει μοριακό βάρος 40 kDa, το PRAS40 ή AKT1S1 (Sancak et al. 2007; Vnder Haar et al., 2007), μια πρωτεΐνη αγνώστου ρόλου που αποτελεί μέρος του συμπλόκου mTORC1. Η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης αυτής στο σημείο T246 έχει ανασταλτικό ρόλο στο mTORC1.

Μέσω της ρύθμισης του κυκλώματος TSC – Rheb – mTORC1, η AKT βοηθά στην σύζευξη της σηματοδότησης μέσω αυξητικών παραγόντων με έναν σηματοδοτικό ενδοκυτταρικό κόμβο που ελέγχει τις αλλαγές στον μεταβολισμό που πραγματοποιούνται στην κυτταρική αύξηση (Saxton and Sabatini, 2017). Η ενεργοποίηση του mTORC1 προάγει αναβολικές διεργασίες του κυττάρου, όπως η σύνθεση πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεοτιδίων, ενώ αναστέλλει την αυτοφαγία. Συνεπώς, το mTORC1 είναι ταυτόχρονα και ένα μόριο που επιτελεί ποικίλες δράσεις καθοδικά του μονοπατιού PI3K-AKT και ένα μόριο που αναστέλλει την ενεργοποίηση της AKT από υποδοχείς με δράση κινάσης τυροσίνης μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης (Εικόνα 4).

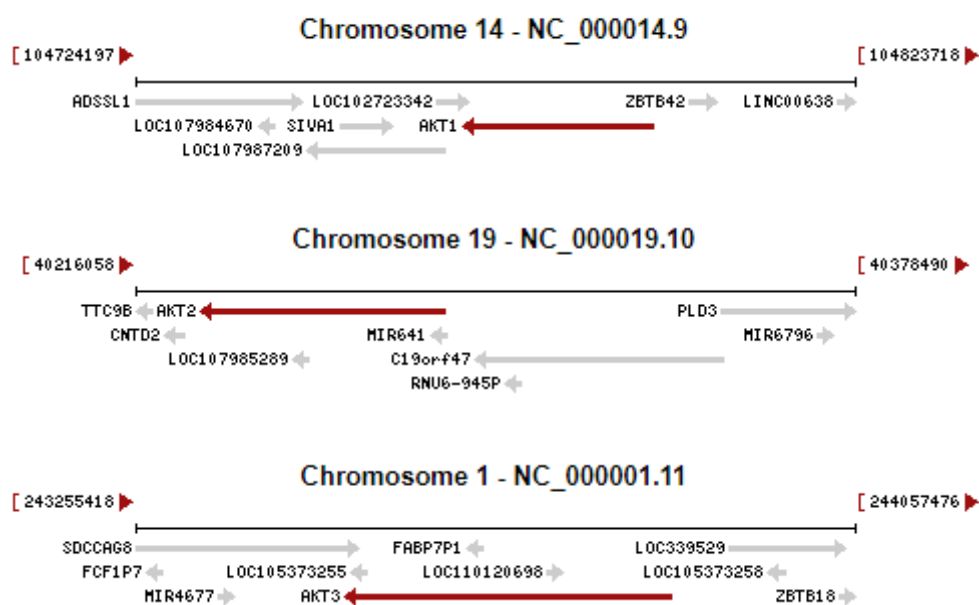




Εικόνα 4: Το μονοπάτι PI3K- Akt-mTOR. Πηγή: <https://www.creative-diagnostics.com/PI3K-AKT-Signaling-Pathway.htm>

### 3. Ισομορφές της Akt

Η Akt έχει τρεις ισομορφές, τις Akt1 (PKBα), Akt2 (PKBβ) και Akt3 (PKBγ), με παρόμοιο μέγεθος. Η Akt1 αποτελείται από 480 αμινοξέα, η Akt2 από 481 και τέλος η Akt3 από 479 αμινοξέα. Οι ισομορφές αυτές δεν προέρχονται από το εναλλακτικό μάτισμα, αλλά από παράλογα γονίδια. Η Akt1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14, η Akt2 στο χρωμόσωμα 19 και η Akt3 στο χρωμόσωμα 1 (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Γονιδιακοί τόποι των Akt1, Akt2 και Akt3 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10000>)

Η πρώτη ισομορφή ταυτοποιήθηκε ήδη από το 1991, μέσω κλωνοποίησης ομόλογων DNA, όπου παρατηρήθηκε υψηλή ομολογία με το ιικό ογκογονίδιο v-akt του ρετροϊού Akt8 (Jones et al., 1991). Η δεύτερη ισομορφή εντοπίστηκε ακριβώς την επόμενη χρονιά, να υπερεκφράζεται σε μία κυτταρική σειρά καρκίνου των ωθηκών και σε πρωτογενείς όγκους των ωθηκών. Η ισομορφή Akt3 κοινοποιήθηκε αρχικά από εγκεφάλους και όρχεις επίμυων (Konishi et al., 1995).

Μεταξύ των τριών ισομορφών της Akt παρουσιάζεται υψηλή ομολογία, ιδιαίτερα ως προς τις καταλυτικές τους περιοχές, όπου η ομολογία των αμινοξέων αγγίζει το 90%. Η ομολογία των Akt1, Akt2, Akt3 κίνησε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητικών ομάδων, οι οποίες

έσπευσαν να εντοπίσουν τυχόν διαφορές μεταξύ τους ως προς την κυτταρική τους θέση, αλλά και τη δράση. Η Akt1 εντοπίστηκε στο κυτταρόπλασμα, απ' όπου κατόπιν ενεργοποίηση της, μεταφέρεται στην εσωτερική κυτταρική μεμβράνη. Η Akt2 εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια, ενώ η Akt3 στον πυρήνα και στην πυρηνική μεμβράνη (SA. Santi, 2009).

Σκοπός της μελέτης που πραγματοποιήθηκε από τους Liu et al., ήταν να εκτιμηθεί η επαγωγή των AKT ισομορφών από το προϊόν της PI3K, PI34P<sub>2</sub>. Έτσι χρησιμοποίησαν ζωντανά κύτταρα, στα οποία έκαναν απεικονιστική ποσοτικοποίηση των PIP3 και PI34P<sub>2</sub>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κατανομή αυτών χωροχρονικά, παρουσιάζει σημαντικές διαφορές, με αποτέλεσμα να διαφοροποιείται η στρατολόγηση και η ενεργοποίηση των ισομορφών της AKT. Το PI34P<sub>2</sub> ενεργοποιεί επιλεκτικά την AKT2, τόσο στην πλασματική μεμβράνη, όσο και στα ενδοσώματα, ενώ το PIP3 διεγείρει τις ισομορφές AKT1 και AKT3, αποκλειστικά την πλασματική μεμβράνη. Το διαφορετικό πρότυπο ενεργοποίησης των ισομορφών της AKT, παρέχει σαφής πληροφορίες, σχετικά με τον τρόπο που γίνεται η ρύθμιση τους, από σηματοδοτικά μόρια που ανήκουν στο ίδιο μονοπάτι (Liu et al., 2018).

Σε διαφορετικές μελέτες βέβαια, οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι παρά την αυξημένη ομολογία, οι ισομορφές της Akt κατανέμονται σε διαφορετικούς ιστούς και παρουσιάζουν διαφορετικές λειτουργίες. Οι κυτταρικές λειτουργίες στις οποίες εντοπίστηκαν διαφορές ήταν η κυτταρική μετανάστευση και η επιθηλιακή-μυοεγκευματική μετάπτωση, η φυσιολογική ανάπτυξη και η παθογένεια, καθώς και η ενεργοποίηση των θυμοκυττάρων, έως και το 2007 (Irie et al., 2005, Stambolic and Woodgett, 2006, Dummmler and Hemmings, 2007).

Μία πιο πρόσφατη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε το 2012, εκτίμησε τη δράση των AKT ισομορφών στα διαφορετικά είδη νευρώνων, χρησιμοποιώντας κυτταρικές καλλιέργειες από το φλοιό και τον εγκεφαλικό υπόκαμπο, σε διαφορετικά στάδια διαφοροποίησης. Η συμμετοχή της εκάστοτε ισομορφής στη νευρωνική επιβίωση, στην αξονική ανάπτυξη και στην κυτταρική σηματοδότηση, εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας ειδικά shRNAs. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ισομορφές AKT2 και AKT3 μειώνουν σημαντικά την επιβίωση των νευρωνικών κυττάρων και το μήκος των αξόνων, γεγονός το οποίο μπορεί να διαφωτίσει τους μηχανισμούς πίσω από τον κυτταρικό θάνατο των νευρώνων και την επικείμενη παθολογία (Diez et al., 2012).

Συνολικά λοιπόν έχει βρεθεί ότι η Akt1 είναι αυτή η οποία εκφράζεται στους περισσότερους ιστούς και ο ρόλος της είναι να αναστέλλει την απόπτωση, ώστε να επάγει την κυτταρική επιβίωση. Ακόμα η Akt1 επάγει την πρωτεϊνική σύνθεση και είναι υψίστης

σημασίας προκειμένου να γίνει σωστά η αύξηση και η ανάπτυξη, όπως φάνηκε σε μοντέλα ποντικών, όπου το γονίδιο είχε αποσιωπηθεί (Chen et al., 2001).

Η έκφραση της Akt2 εντοπίζεται κυρίως σε ινσουλινο-ευαίσθητα όργανα, όπως είναι το ήπαρ, οι σκελετικοί μύες και ο λιπώδης ιστός. Αυτή η δράση επιβεβαιώθηκε από την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη και συνδρόμου διαβήτη τύπου 2, σε μοντέλα μυών με Akt2<sup>-/-</sup> (Cho et al., 2001).

Τέλος η έκφραση της Akt3 είναι σημαντικά χαμηλότερη σε σχέση με τις άλλες δύο ισομορφές, σε όλους τους ιστούς, εκτός του εγκεφάλου και των όρχεων, όπου βρίσκεται σε αφθονία. Βέβαια πρέπει να σημειωθεί ότι και τα δύο ισόμορφα εκφράζονται στους εγκεφαλικούς ιστούς. Η δράση του εν λόγω μορίου δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, αλλά ποντίκια στα οποία δεν παράγεται Akt3 ή δεν είναι λειτουργική εμφανίζουν σημαντικά μικρότερους εγκεφάλους σε μέγεθος (Easton et al., 2005).

Πολυάριθμες μελέτες θέλησαν να διευκρινίσουν μεμονωμένα το ρόλο της κάθε ισομορφής για την ανάπτυξη του οργανισμού. Έτσι δημιουργήθηκαν διαγονιδιακοί μύες, με αποσιώπηση κάποιου Akt ισομόρφου. Η έλλειψη της Akt1 οδηγούσε σε αυξημένο περιγεννητικό θάνατο, καθώς και μικρότερο μέγεθος σώματος στα νεογέννητα ζώα. Ακόμα η αποσιώπηση της Akt2 σε όλο το ήπαρ οδηγούσε στην εμφάνιση διαβήτη τύπου 2, αφού τα κύτταρα με την έλλειψη παρουσίαζαν ανικανότητα ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης. Τέλος η έλλειψη της Akt3 δεν επηρέαζε τη βιωσιμότητα των ζώων, αλλά κατά την ενηλικίωση τους είχαν κατά 20% μικρότερο μέγεθος εγκεφάλου. Μελέτες πραγματοποιήθηκαν ακόμα με διπλές αποσιωπήσεις στα ζώα. Η ταυτόχρονη έλλειψη των γονιδίων Akt1/2 ήταν θανατηφόρα για τα ζώα, αφού πέθαιναν σύντομα μετά τη γέννηση τους, ενώ η έλλειψη Akt1/3 ήταν θανατηφόρα κατά την κύηση. Αντίθετα τα πειραματόζωα με έλλειψη Akt2/3 ήταν βιώσιμα, αλλά παρουσίαζαν ανικανότητα διατήρησης της ομοιόστασης της γλυκόζης και καθυστερημένη ανάπτυξη. Φαίνεται λοιπόν ότι κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη το γονίδιο της Akt1 είναι αυτό το οποίο καθορίζει τη βιωσιμότητα (Yu et al., 2015).

### **3.1 Ισομορφές της Akt στον εγκέφαλο**

Η συναπτική πλαστικότητα περιγράφει εκείνες τις ειδικές μετατροπές στις νευρωνικές συνδέσεις, ως απόκριση στη δραστηριότητα των νευρώνων. Οι Hers et al., στην ερευνητική τους εργασία εντόπισαν πως ο ρόλος της Akt για την πλαστικότητα των συνάψεων είναι καθοριστικός, καθώς σχετίζεται με την επαγωγή της μακροπρόθεσμης νευρικής ενίσχυσης

(LTP , Long Term Potentiation) και της μακροπρόθεσμης νευρικής καταστολής (LTD, Long Term Depression) (Hers et al., 2011).

Όπως ήδη αναφέρθηκε στον εγκεφαλικό ιστό συνεντοπίζονται και οι τρεις ισομορφές Akt, στις οποίες μάλιστα έχουν αποδοθεί «ευθύνες» για συγκεκριμένες παθήσεις του εν λόγω ιστού. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της Akt1 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση σχιζοφρένειας, της Akt2, με την εμφάνιση γλοιώματος και της Akt3 με το μικρό μέγεθος του εγκεφάλου (Levenga et al., 2017).

Ο ρόλος των εκάστοτε AKT ισομορφών στη νευρωνική διαφοροποίηση είναι διαφορετικός, όπως ήδη αναφέρθηκε προηγουμένως. Ειδικότερα, οι Diez et al., μελέτησαν το πρότυπο έκφρασης κάθε ισομορφής, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης εμβρυικών νευρώνων που προέρχονταν είτε από το φλοιό είτε από τον ιππόκαμπο του εγκεφάλου πειραματοζώων. Τα πρωτεϊνικά επίπεδα των AKT1, AKT2 και AKT3 βρέθηκαν να διαφέρουν έντονα ανάλογα με το αναπτυξιακό στάδιο των κυττάρων του φλοιού. Ειδικότερα, η ποσότητα της πρωτεΐνης της AKT1 παρέμενε σχετικά σταθερή σε όλα τα στάδια ανάπτυξης. Αντίθετα έντονες διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν στην έκφραση των AKT2 και AKT3, αφού αυξάνονταν πριν το τελικό στάδιο διαφοροποίησης και μόλις αυτό επιτυγχάνονταν, επέστρεφαν στην αρχική τους ποσότητα. Στους νευρώνων που προέρχονταν από τον ιππόκαμπο ωστόσο, το πρότυπο ήταν σαφώς διαφορετικό. Ειδικότερα, η ποσότητα των AKT2 και AKT1 μειώνονταν στο μέσο της αναπτυξιακής διαδικασίας, ενώ στον ίδιο χρόνο, παρατηρήθηκε αύξηση της AKT3 (Diez et al., 2012).

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά των νευρώνων, είναι η ικανότητα αύξησης των αξόνων τους, εκμεταλλευόμενοι ένα μηχανισμό που περιλαμβάνει τόσο εξωκυττάρια όσο και ενδοκυττάρια μόρια. Είναι γνωστό ότι το μονοπάτι PI3K παίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της διαφοροποίησης και της αύξησης των αξόνων. Με αυτό ως δεδομένο, οι Diez et al., θέλησαν να μελετήσουν την πιθανή εμπλοκή διαφορετικού βαθμού, των ισομορφών της AKT σε αυτή τη διαδικασία. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν νευρώνες που προέρχονταν από τον ιππόκαμπο, καθώς σε αυτούς παρατηρούνται εκτεταμένα αξονικά δίκτυα. Κατά την απεικόνιση των νευρώνων με αποσιώπηση μίας κάθε φορά AKT ισομορφής, βρέθηκε ότι ανεξάρτητα από την αποσιώπηση του γονιδίου, σε όλους τους νευρώνες θα δημιουργούνταν άξονες. Ωστόσο η έλλειψη της AKT2 και σε μεγαλύτερο βαθμό της AKT3, ήταν ικανή να περιορίσουν σημαντικά το αξονικό μήκος (Diez et al., 2012).

Η κυτταρική εντόπιση των τριών ισομορφών στον εγκέφαλο, ήταν επίσης διαφοροποιημένη, αφού οι Akt1 και Akt3, βρίσκονταν κυρίως στους νευρώνες, ενώ η Akt2

στα αστροκύτταρα. Σύμφωνα με τους Levenega et al., η συμμετοχή των ισομορφών στην πλαστικότητα των νευρώνων δεν είναι ισότιμη, αφού μόνο η Akt1 και όχι οι άλλες δύο συμβάλλουν σε αυτή. Από την άλλη η Akt1 και η Akt3 μπορούν στον ίδιο βαθμό να αναστείλουν την μακροπρόθεσμη νευρική καταστολή μέσω γλουταμινικού (mGluR-LTD) (Levenega et al., 2017).

Πέρα από διαφορετική δράση μεταξύ των ισομορφών της Akt, τα γονίδια αυτά παρουσιάζουν και διακριτό φωσφοπρωτέωμα, υποδεικνύοντας έτσι ότι οι λειτουργικές διαφορές των μορίων μπορεί να προέρχονται από την ειδικότητα τους προς το υπόστρωμα. Μία από τις βασικές λειτουργίες που ρυθμίζονται διαφορετικά από τα τρία ισόμορφα της Akt είναι η ρύθμιση της επεξεργασίας του RNA, μέσω φωσφορυλίωσης του IWS1 στις θέσεις Ser720/Thr721. Οι Sanidas et al., μελέτησαν την εν λόγω διαδικασία στα πλαίσια της ογκογένεσης και συγκεκριμένα στον καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα τρία ισόμορφα θα μπορούσαν να εμπλέκονται και σε άλλες παθήσεις, όπως η σχοζοφρένεια, (Sanidas et al., 2014).

Έτσι ενώ δεν υπάρχει σημαντική πληροφορία σχετικά με τα άλλα δύο ισόμορφα, πέραν του Akt1, είναι σημαντικό να διερευνηθεί ο ρόλος τους στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και των παθήσεων αυτού, έμμεσα όπως μέσω της ρύθμισης του εναλλακτικού ματίσματος (Sanidas et al., 2014).

Στο ίδιο πλαίσιο, οι Schrotter et al., μελέτησαν τη δυναμική φωσφορυλίωση της AKT σε νευρωνικά κύτταρα. Αρχικά εντόπισαν ότι η συσσώρευση πολλαπλών φωσφορυλίωσεων στα κατάλοιπα της AKT, αποτελεί σύγχρονο γεγονός με τη φωσφορυλίωση των Ser473 και Thr308, που αποτελούν και κομβικά σημεία ενεργοποίησης της AKT. Η ταυτόχρονη φωσφορυλίωση των ανωτέρω καταλοίπων επάγεται από την οξεία ενεργοποίηση της PI3K. ειδικότερα το επίπεδο φωσφορυλίωσης της Thr450 ήταν υψηλότερο για την AKT2, έναντι των άλλων δύο ισομορφών (Schrotter et al., 2016).

Οι ίδιοι ερευνητές εκτίμησαν την απόκριση της φωσφορυλίωσης των καταλοίπων της AKT σε ρυθμιστές όπως είναι η ινσουλίνη και ο αναστολέας αυτοφαγίας, Wortmannin. Βρέθηκε ότι υπό την επίδραση της ινσουλίνης στα νευρικά κύτταρα, δεν υπήρξε φωσφορυλίωση σε καμία AKT ισομορφή στη Thr308. Ειδικότερα η χρήση των ανωτέρω παραγόντων οδήγησε στην αύξηση της φωσφορυλίωσης της Ser473 στην ισομορφή AKT1. Ο λόγος φωσφορυλίωσης στα κατάλοιπα Ser473/Thr308 διέφερε σημαντικά μεταξύ των ισομορφών και ανάλογα με το στάδιο διαφοροποίησης των νευρικών κυττάρων (Schrotter et al., 2016).

## 4. Μελέτες Συσχέτισης σχιζοφρένειας με το σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/Akt

### 4.1. Ζωικά μοντέλα Akt και ψυχωσικές διαταραχές

Είναι ξεκάθαρο ότι η σχιζοφρένεια αποτελεί μία καθαρά ανθρώπινη πάθηση και για το λόγο αυτό, τα ζωικά μοντέλα δεν είναι δυνατό να αναπαράγουν όλες τις πτυχές της εν λόγω πάθησης. Η ανάπτυξη στον τομέα αυτό, ωστόσο, έχει αυξηθεί σημαντικά κι έχει δώσει τη δυνατότητα να διερευνηθούν πιθανά παθοφυσιολογικά αίτια τα οποία μπορούν να οδηγήσουν στην ασθένεια. Τα μοντέλα ζώων που μιμούνται την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας είναι πολυάριθμα και αποτελούν πιθανά το σημείο-κλειδί για την εύρεση θεραπειάς στη νόσο.

Επτά ζωικά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι σήμερα, προκειμένου να διερευνηθεί η δράση των ισομορφών της AKT 1,2,3. Η σηματοδότηση μέσω της AKT, όπως ήδη αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1 έχει προταθεί ότι, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της σχιζοφρένειας. Οι Lai et al., στην ερευνητική τους εργασία, εκτίμησαν το βαθμό στον οποίο η έλλειψη του γονιδίου της Akt1 μπορεί να οδηγήσει σε δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες στον προμετωπιαίο φλοιό. Τα δεδομένα που μέχρι σήμερα υπάρχουν τόσο από *in vivo* μοντέλα, όσο και από μελέτες σε πτώματα πασχόντων από σχιζοφρένεια, έδειξαν ότι ο προμετωπιαίος φλοιός είναι σημαντικό σημείο στην εμφάνιση της νόσου. Τα ζωικά μοντέλα της AKT που έχουν χρησιμοποιηθεί έως σήμερα, μελετούν την αισθητήρια κίνηση και την αίσθηση του χώρου, ως θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. (Lai et al., 2006).

Η πειραματική διαδικασία που ακολούθησαν οι Lai et al., πραγματοποιήθηκε σε C57BL/6J μύες, στους οποίους είχε αποσιωπηθεί το γονίδιο της Akt1 μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού στο στάδιο της βλαστοκύστης. Σκοπός ήταν να μελετηθεί εάν η έλλειψη αυτή ήταν ικανή να τροποποιήσει τη δομή και τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού. Η δημιουργία του μεταγραφικού προφίλ για τα ζώα αυτά, δηλαδή η καταγραφή του είδους των mRNA που μεταγράφονται ανάλογα με το χρόνο και τον ιστό, αποκάλυψε συντονισμένες αλλαγές στην έκφραση γονιδίων του φλοιού, οι οποίες ελέγχουν τη

συναπτική λειτουργία, τη νευρωνική ανάπτυξη, τη μυελίνωση και τον πολυμερισμό της ακτίνης. Ταυτόχρονα ενώ η συγκέντρωση των κυττάρων στον προμετωπιαίο φλοιό των Akt-/- πειραματοζώων ήταν φυσιολογική, η αρχιτεκτονική των δενδριτών παρουσίαζε σημαντικές διαφορές σε σχέση με τα πειραματοζώα αγρίου τύπου. Ειδικότερα ο αριθμός και το μήκος των διακλαδώσεων των δενδριτών, ήταν σημαντικά μειωμένος στα διαγονιδιακά ζώα (Lai et al., 2006).

Η ίδια ομάδα πραγματοποίησε συμπεριφορική ανάλυση στα πειραματοζώα με την αποσιώπηση της Akt1, ως προς την ομάδα των ποντικών αγρίου τύπου. Τα ζώα κλήθηκαν να κινηθούν σε ένα λαβύρινθο τύπου T, όπου κατά την κίνηση των ζώων χρησιμοποιείται ο προμετωπιαίος φλοιός. Αυτό που εντόπισε ήταν ότι οι διαδικασίες που συνδέονταν με την μνήμη και τον προμετωπιαίο φλοιό πραγματοποιούνταν φυσιολογικά. Ειδικότερα τα διαγονιδιακά ζώα χρειάζονταν τον ίδιο χρόνο και τον ίδιο αριθμό επαναλήψεων με τα ζώα αγρίου τύπου, προκειμένου να μάθουν τη διαδρομή μέσα στο λαβύρινθο. Το πρότυπο ωστόσο άλλαζε όταν χρησιμοποίησαν αγωνιστές των DRD1 και DRD2. Έτσι κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η έλλειψη του Akt1 γονιδίου επηρεάζει την απόκριση της μνήμης είτε θετικά είτε αρνητικά ως προς διάφορους νευροδιαβιβαστές. Η έλλειψη της Akt1 δημιουργεί ένα ευνοϊκό πλαίσιο για την αλληλεπίδραση γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων, που επηρεάζουν τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και αυξάνουν την πιθανότητα έκφρασης του κλινικού συνδρόμου (Lai et al., 2006).

Σκοπός της μελέτης που πραγματοποιήθηκε από τους Bergeron et al., ήταν να καθοριστούν οι συμπεριφορικές, ηλεκτροφυσιολογικές και βιοχημικές επιπτώσεις από την αποσιώπηση του γονιδίου της Akt3 σε μύες. Τα διαγονιδιακά ζώα σε όλες τις δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν συγκρίνονταν με τα φυσιολογικά αγρίου τύπου. Αρχικά επιβεβαιώθηκε ότι η έλλειψη της Akt3, δεν επηρέαζε τα επίπεδα των άλλων δύο ισομορφών (Akt1 και Akt2), ώστε να εξασφαλιστεί πως οποιοδήποτε αποτέλεσμα προέκυπτε ήταν συνέπεια του γονιδίου στόχου. Η σύγκριση μεταξύ διαγονιδιακών και φυσιολογικών ζώων δεν ανίχνευσε διαφορές ως προς της κινητικές και γνωστικές ικανότητες τους. Οι συμπεριφοριστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στα πειραματοζώα ήταν το τεστ κινητικής ικανότητας (Motor ability tests), το τεστ υδάτινου λαβυρίνθου του Morris (Morris Water Maze), η αναγνώριση νέων αντικειμένων, το κοινωνικό τεστ τριών δωματίων (Three chamber Social Test) και η εξαναγκασμένη κολύμβηση. Από αυτές τις δοκιμασίες αναδείχτηκαν σημαντικές διαφορές, αφού οι μύες με την αποσιώπηση του Akt3, παρουσίαζαν πρότυπα κοινωνικής συμπεριφοράς που προσομοίαζαν ψυχιατρικές καταστάσεις, όπως το άγχος και η κατάθλιψη, που



παρουσιάζονται και στη σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα η κοινωνική συμπεριφορά των μυών εκτιμήθηκε από το κοινωνικό τεστ τριών δωματίων, κατά το οποίο οι διαγονιδιακοί μύες πέρασαν λιγότερο χρόνο επεξεργαζόμενοι άγνωστα ζώα, σε σχέση με τους αγρίου τύπου μύες (Bergeron et al., 2017).

Η ίδια ερευνητική ομάδα εφάρμοσε και μοριακές τεχνικές προκειμένου να εντοπίσει εάν η αποσιώπηση της Akt3 μπορεί να επηρεάσει το GSK3, που αποτελεί στόχο της Akt. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης GSK3 $\alpha/\beta$  σε πρωτεϊνικά εκχυλίσματα από διάφορες εγκεφαλικές περιοχές των διαγονιδιακών ποντικών με αποσιώπηση της AKT3. Έπειτα για να επαληθευτεί η επίδραση της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής της κατάθλιψης, στα πειραματόζωα χορηγήθηκε λίθιο, το οποίο είναι γνωστό πως σταθεροποιεί την ψυχική διάθεση. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ποντίκια τα οποία παρουσίαζαν προηγουμένως διαταραχές σχετιζόμενες με τη σχιζοφρένεια, λόγω της έλλειψης της Akt3, με τη χορήγηση του λιθίου, είχαν πλέον φυσιολογικές συμπεριφορικές αντιδράσεις και συνήθειες (Bergeron et al., 2017).

Με το γονίδιο Akt3 ασχολήθηκαν και οι Howell et al., σχετικά με το ρόλο του στη σχιζοφρένεια χρησιμοποιώντας αντίστοιχα πειραματόζωα. Οι δύο ζωικοί πληθυσμοί που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ετερόζυγα άτομα Akt3<sup>+/-</sup> και ομόζυγα άτομα με έλλειψη το γονιδίου Akt3<sup>-/-</sup>, με σκοπό τη μελέτη της επίδρασης της έλλειψης του γονιδίου στη σηματοδότηση Akt/mTOR στον εγκεφαλικό φλοιό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι και τα δύο είδη διαγονιδιακών ζώων αντιμετώπιζαν προβλήματα μνήμης ως προς το χώρο και τον προσανατολισμό, μία διαδικασία που απαιτεί τη λειτουργία του κυκλώματος προμετωπιαίου φλοιού- υποκάμπου. Από την άλλη η ικανότητα τους να θυμούνται νέα αντικείμενα ή να μαθαίνουν νέα τεχνάσματα, έμεινε ανεπηρέαστη (Howell et al., 2017).

Παράλληλα η απώλεια λειτουργίας της Akt3 οδήγησε σε σημαντική μείωση του εγκεφαλικού μεγέθους και απορρύθμισε δραματικά την ενεργοποίηση της Akt Ser<sup>473</sup>, με τρόπο δοσοεξαρτώμενο από τον αριθμό των αλληλομόρφων. Έτσι ένα ζώο που έφερε και τα δύο αλληλόμορφα είχε πλήρη φωσφορυλίωση της Akt, σε αντίθεση με ένα ζώο που του έλειπαν και τα δύο αλληλόμορφα. Στα ετερόζυγα άτομα, η έκταση της φωσφορυλίωσης ήταν ενδιάμεση. Η συνακόλουθη μείωση της έκφρασης των πρωτεϊνών του συμπλέγματος mTORC2, RDK2, Rictor και Sin1, αποκαλύπτει έναν πιθανό μηχανισμό σχετικά με το ρόλο της Akt3 στη σχιζοφρένεια. Σημαντικό εύρημα αποτέλεσε επίσης ότι για την ανάπτυξη του προμετωπιαίου φλοιού όλα τα αλληλόμορφα της Akt3 είναι απαραίτητα, δηλαδή εντοπίζονται διαφορές μεταξύ των ομόζυγων και των ετερόζυγων ατόμων. Τέλος, η Akt3

πιθανά αποτελεί τον κυρίαρχο ρυθμιστή της σηματοδότησης μέσω του μονοπατιού AKT/mTOR και ειδικότερα του συμπλόκου mTORC2 (Howell et al., 2017).

Οι Zhang et al., μελέτησαν το βαθμό στον οποίο επιδρούν τα γονίδια Akt1 και Akt3 στη λειτουργία του ιπποκάμπου και του προμετωπιαίου φλοιού, δύο εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες συνδέονται άμεσα με τη σχιζοφρένεια. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν διαγονιδιακούς μύες οι οποίοι είχαν υποστεί αποσιώπηση είτε του γονιδίου της Akt1 είτε της Akt3. Διερευνήθηκε λοιπόν κατά πόσο σε αυτούς τους μύες θα επηρεαζόταν η χωρική μνήμη, καθώς και η μακροχρόνια νευρική ενίσχυση του προμετωπιαίου φλοιού. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μόνο οι μύες με την έλλειψη του Akt3 γονιδίου αντιμετώπιζαν πρόβλημα στη χωρική μνήμη, ενώ κάτι τέτοιο δεν παρατηρούνταν στα ζώα με αποσιώπηση του Akt1 (Zhang et al., 2018) Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα συμπεράσματα των Lai et al., ως προς την AKT1, ενώ ακόμα προστίθεται και ο ρόλος της AKT3 στη λειτουργία της χωρικής μνήμης.

Ορισμένοι άνθρωποι είναι δυνατό να αναπτύξουν ψυχιατρικές παθήσεις από την έκθεση τους σε έντονο άγχος, ωστόσο μέχρι σήμερα οι νευροβιολογικοί μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι. Ορισμένες μελέτες έχουν υποδείξει περιοχές στον πρόσθιο εγκεφαλικό φλοιό οι οποίες συνδέονται με την ευαισθησία σε στρεσογόνους παράγοντες. Οι Krishnan et al., χρησιμοποίησαν συμπεριφορικά ζωικά μοντέλα, για τη μελέτη αυτού του φαινομένου. Χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες μυών, αφενός μία ομάδα με ποντίκια που επιδείκνυαν αντικοινωνική συμπεριφορά και αφετέρου μία ομάδα που ήταν κοινωνικά αποδεκτή. Η κοινωνικότητα των μυών καθοριζόταν από το χρόνο που θα περνούσαν επεξεργαζόμενοι ένα μέχρι πρότινος άγνωστο ζώο, το οποίο βρισκόταν στο χώρο τους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τα πειραματόζωα που επιδείκνυαν αντικοινωνική συμπεριφορά ήταν αυτά στα οποία η ενεργοποίηση της Akt γινόταν σε χαμηλά επίπεδα στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή του εγκεφάλου. Μάλιστα η επιβεβαίωση αυτής της παρατήρησης πραγματοποιήθηκε και με φαρμακολογική μείωση των επιπέδων φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης, μέσω του αναστολέα PI3K, LY294000. Με βάση την ανωτέρω μελέτη λοιπόν φαίνεται ότι η Akt μπορεί να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα για το βαθμό που το άγχος μπορεί ανάλογα με το άτομο να οδηγήσει στην εμφάνιση σχιζοφρένειας και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών (V. Krishnan, 2009).

Οι Souza et al., μελέτησαν την υπόθεση ότι η δυσλειτουργία και ο ελλιπής έλεγχος της εξαρτώμενης από Akt ντοπαμινεργικής σηματοδότησης μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργική ανάπτυξη του νευρωνικού δικτύου, με αποτέλεσμα την μη φυσιολογική

κινητική συμπεριφορά. Το μοντέλο που χρησιμοποίησαν ήταν το zebra fish. Οι ερευνητές απέδειξαν ότι η ενεργοποίηση των D2 υποδοχέων μπορούσε να καταστείλει τη δραστηριότητα της Akt, μειώνοντας το επίπεδο φωσφορυλίωσης στη Thr308 στον εγκέφαλο των προνυμφών του zebra fish. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποίησαν αγωνιστές και ανταγωνιστές της ντοπαμίνης για τουλάχιστον 30 λεπτά. Αυτή η εξαρτώμενη από τους D2 υποδοχείς μείωση της δραστηριότητας της Akt ρυθμίζει αρνητικά την κίνηση των προνυμφών και μάλιστα έχει αντίθετη έκφραση από αυτή που παρατηρείται υπό τη δράση των υποδοχέων D1, καθώς δεν έχουν καμία επίδραση στην κίνηση (BR Souza, 2011).

#### 4.2 Σηματοδότηση μέσω D υποδοχέων και AKT

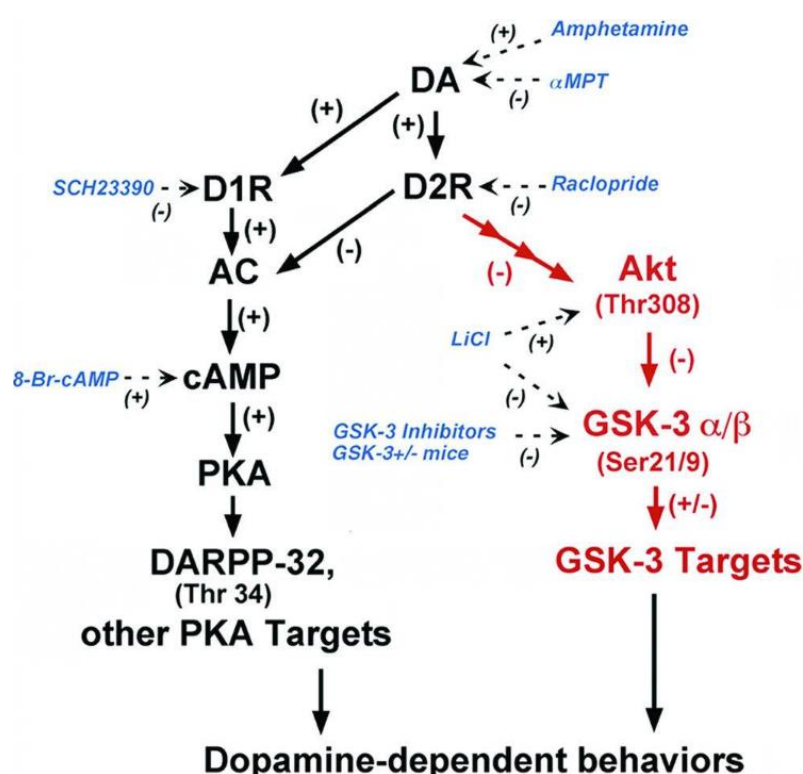
Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 1.2, η Akt ρυθμίζεται κυρίως μέσω της εξαρτώμενης από τα φωσφοϊνοσιτίδια φωσφορυλίωση της στα κατάλοιπα Ser-473 και Thr-308 από τις κινάσες PDK1 και mTORC2, αντίστοιχα (Alessi et al., 1996). Στην πραγματικότητα η δραστηριότητα της Akt προκύπτει από μία ισορροπία μεταξύ της φωσφορυλίωσης/ ενεργοποίησης στη Thr-308 και Ser-473 και της αποφωσφορυλίωσης της από ειδικές φωσφατάσες. Η GSK-3α και η GSK-3β είναι τα δύο υποστρώματα της Akt, τα οποία ρυθμίζονται ανασταλτικά μέσω φωσφορυλίωσης τους, στις θέσεις Ser-21 (GSK-3α) και Ser-9 (GSK-3β).

Η ερευνητική ομάδα των Beaulieu et al., ήταν η πρώτη η οποία ανέλυσε διεξοδικά την αλληλεπίδραση των D υποδοχέων της ντοπαμίνης και του σηματοδοτικού μονοπατιού της Akt. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν μία φαρμακογενετική προσέγγιση προκειμένου να δείξουν ότι η επίδραση της ντοπαμίνης στη συμπεριφορά των ζώων εξαρτάται από ένα σηματοδοτικό καταρράκτη με τη συμμετοχή των Akt/PKB και GSK-3 (Beaulieu et al., 2004).

Στο ραβδωτό σώμα των μυών, η αυξημένη μεταγωγή σήματος μέσω ντοπαμίνης, που ξεκινά είτε από τη χορήγηση αμφεταμίνης, είτε από την έλλειψη μεταφορέων ντοπαμίνης σε διαγωνιδιακά ζώα με αποσιώπηση των εν λόγω γονιδίων, οδηγεί σε απενεργοποίηση της Akt και σε ενεργοποίηση της GSK-3α και της GSK-3β. Αυτές οι βιοχημικές αλλαγές δεν επηρεάζονται από την ενεργοποίηση του μονοπατιού του cAMP, αλλά αντιστρέφονται είτε από την αναστολή της σύνθεσης της ντοπαμίνης σε διαγωνιδιακά ζώα, είτε του αποκλεισμού του υποδοχέα D2, είτε από τη χορήγηση αλάτων λιθίου. Ακόμα, η φαρμακολογική αναστολή της GSK-3 μειώνει σημαντικά την εξαρτώμενη από ντοπαμίνη υπερκινητικότητα, σύμφωνα με τη δοκιμασία ανοιχτού πεδίου. Έτσι φαίνεται ότι η Akt και η GSK-3 αποτελούν σημαντικούς διαμεσολαβητές της ντοπαμίνης και υποδεικνύει ότι η

ρύθμιση του μονοπατιού Akt-GSK-3 μπορεί να επηρεάσει τις σχετιζόμενες με ντοπαμίνη διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια (Beaulieu et al., 2004).

Τα αποτελέσματα της εν λόγω ερευνητικής ομάδας υπογραμμίζουν ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων D1 δεν επηρεάζει καθόλου τη σηματοδότηση μέσω Akt-GSK (Ralph et al., 2001). Από όλα τα παραπάνω λοιπόν, προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι δράσεις της ντοπαμίνης διαμεσολαβούνται από ένα πολύπλοκο σηματοδοτικό δίκτυο, όπου τα εξαρτώμενα από c-AMP και μη γεγονότα, παίζουν εξίσου σημαντικούς ρόλους (Εικόνα 6). Μάλιστα είναι δυνατό να δρουν συνεργατικά, προκειμένου να υπάρξει πλήρης συμπεριφορική απόκριση.



Εικόνα 6: Μοντέλο δράσης της ντοπαμίνης μέσω των υποδοχέων D1R και D2R και σηματοδότηση μέσω των Akt-GSK-3. Με κόκκινο παρουσιάζεται η ρύθμιση του μονοπατιού Akt-GSK-3 από τη ντοπαμίνη. Αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης ενεργοποιούν τη GSK-3 μέσω του υποδοχέα τάξης D2. Η απενεργοποίηση της προκύπτει από μείωση της φωσφορυλίωσης στη Thr-308 κι έχει ως επακόλουθο την αποφωσφορυλίωση των υποστρωμάτων GSK-3α και GSK-3β και την ενεργοποίησή τους

(Beaulieu et al., 2004).

Αξίζει να αναφερθεί ότι, αν και γενικά θεωρείται ότι οι GPCRs, και ιδιαίτερα αυτοί που συνδέονται με πρωτεΐνες Gi, ελέγχουν θετικά το μονοπάτι της PI3K/Akt μέσω ενεργοποίησης της PI3Kγ από υπομονάδες βγ, η παρατεταμένη διέγερση των D2

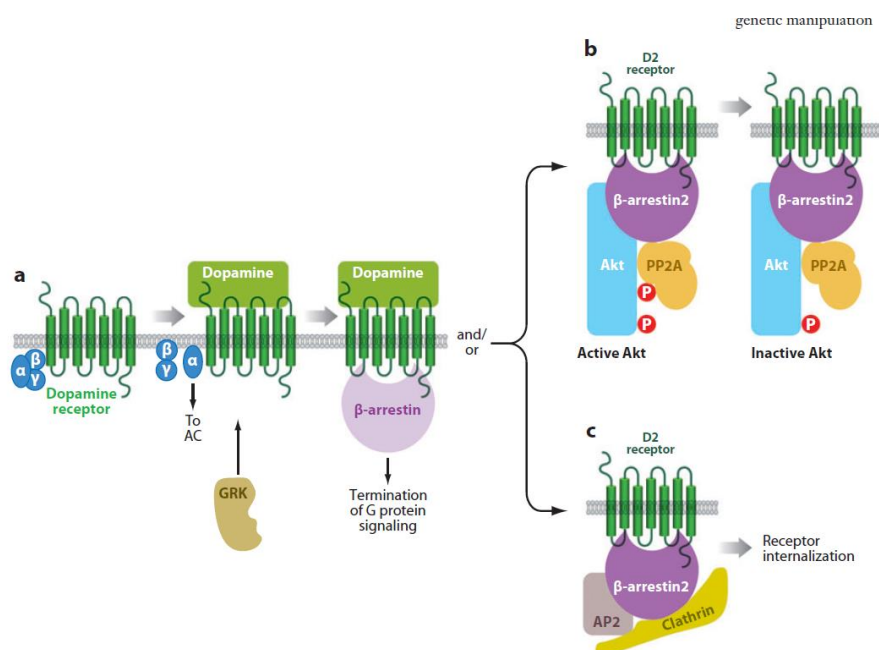
υποδοχέων οδηγεί σε αποφωσφορυλίωση της AKT στο ρυθμιστικό της κατάλοιπο θρεονίνης στην θέση 308 (Beaulieu et al., 2004). Ωστόσο η φωσφορυλίωση του άλλου ρυθμιστικού καταλοίπου του AKT της σερίνης στην θέση 473 δεν επηρεάζεται από την σηματοδότηση μέσω ντοπαμίνης (Beaulieu et al., 2004).

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου οι D2 υποδοχείς μπορούν να μειώσουν τη φωσφορυλίωση στη θέση 308 και τη δραστηριότητα της Akt, περιλαμβάνει τη β-αρρεστίνη. Οι πρωτεΐνες β-αρρεστίνη 1 και β-αρρεστίνη 2, έχουν ρόλο ικριώματος και παραδοσιακά έχουν σχετιστεί με την παύση της σηματοδότησης των GPCR, λόγω ενδοκυττάρωσης τους (Attramadal et al., 1992). Οι β-αρρεστίνες προσδένονται στους υποδοχείς-στόχους μετά από τη φωσφορυλίωση τους, ώστε να παρεμποδίσουν τις G πρωτεΐνες, από το να επανασυνδεθούν με τους GPCR. Βέβαια, σύμφωνα με τους Lefkowitz et al., όταν οι β-αρρεστίνες δρουν ανεξάρτητα των G-πρωτεϊνών, μπορούν να έχουν θετικό ρόλο στη σηματοδότηση των GPCRs αφού προσελκύουν σηματοδοτικά μόρια, όπως πρωτεϊνικές κινάσες (Lefkowitz and Shenoy, 2005). Ένα νέο είδος αγωνισμού προς τους GPCRs που προσδόθηκε πρόσφατα στη β-αρρεστίνη, είναι αυτός του μεροληπτικού αγωνισμού (biased agonism). Ειδικότερα, εάν η β-αρρεστίνη ανταγωνίζεται τη G πρωτεΐνη για τον υποδοχέα, πριν από την ενεργοποίηση της G πρωτεΐνης, τότε θα ενεργοποιηθούν μονοπάτια ανεξάρτητα από τη G πρωτεΐνη και εξαρτώμενα από τη β-αρρεστίνη. Αντιθέτως, αν η β-αρρεστίνη ανταγωνίζεται τη G πρωτεΐνη για τον υποδοχέα, μετά την ενεργοποίηση της G πρωτεΐνης τότε θα ενεργοποιηθούν μονοπάτια εξαρτώμενα από τη G πρωτεΐνη και σχετιζόμενα με τη β-αρρεστίνη (Zheng et al., 2010).

Ο ρόλος της β-αρρεστίνης 2 στη σηματοδότηση μέσω ντοπαμινεργικών υποδοχέων διερευνήθηκε από τους Gainetdinov et al., οι οποίοι διαπίστωσαν ότι διαγονιδιακοί μύες που είχαν υποστεί αποσιώπηση στο γονίδιο της β-αρρεστίνης 2 παρουσίαζαν μειωμένη εκφραστικότητα ορισμένων συμπεριφορών εξαρτώμενων από ντοπαμίνη (Gainetdinov et al., 2004).

Με δεδομένα όλα τα παραπάνω σχετικά με τη δράση της β-αρρεστίνης, οι Beaulieu et al., μελέτησαν *in vivo* τη συμβολή της β-αρρεστίνης 2 στη ρύθμιση της Akt από τη ντοπαμίνη. Ο σηματοδοτικός μηχανισμός στον οποίο κατέληξαν οι ερευνητές περιλαμβάνει τη δημιουργία ενός πολυμερούς πρωτεϊνικού συμπλόκου, το οποίο αποτελείται από την Akt, τη β-αρρεστίνη 2, και τη φωσφατάση PP2A. Η αναστολή της PP2A σε μύες που παρουσιάζουν αυξημένη νευροδιαβίβαση, μπορεί να ανταγωνιστεί την αναστολή της Akt σε απόκριση στη ντοπαμίνη. Ακόμα, σε απόκριση στη ντοπαμίνη, η β-αρρεστίνη 2 παίζει ρόλο

διαμεσολαβητή, προκειμένου η Akt να έρθει σε επαφή με την καταλυτική υπομονάδα της PP2A, με αποτέλεσμα την αποφωσφορυλίωση της AKT στην θρεονίνη 308, χωρίς να επηρεάζεται η Ser473. Με αυτόν τον τρόπο, η β-αρρεστίνη 2 διαδραματίζει μείζονα ρόλο στην ρύθμιση της δράσης της AKT, λειτουργώντας ως πρωτεΐνη – ικρίωμα μεταξύ αυτής και την ρυθμιστικής της φωσφατάσης (Beaulieu et al., 2005) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Αλληλεπίδραση των D υποδοχέων και της Akt. Ο ρόλος της β-αρρεστίνης 2 στη λειτουργικότητα του υποδοχέα (Beaulieu et al., 2005)

Το 2007 οι Beaulieu et al., χρησιμοποίησαν διαγονιδιακά ποντίκια προκειμένου να μελετήσουν το ρόλο καθενός υποτύπου υποδοχέα ντοπαμίνης στη ρύθμιση της Akt. Τα πειραματόζωα έφεραν αποσιώπηση στα γονίδια που κωδικοποιούν τους υποδοχείς D1, D2, μακρό D2 (που προκύπτει μέσω εναλλακτικού ματίσματος) και D3, καθώς και στον ειδικό ανταγωνιστή του D4.

Η ενεργοποίηση της Akt ταυτοποιήθηκε μέσω της φωσφορυλίωσης της κινάσης στη Thr-308. Οι υποδοχείς της υποομάδας D1 δε συμμετείχαν ενεργά στην αναστολή της δραστηριότητας της Akt. Μάλιστα ακόμα και μετά τη χορήγηση του ανταγωνιστή απομορφίνη και του διεγερτικού αμφεταμίνη, ο βαθμός στον οποίο μειώθηκε η φωσφορυλίωση της Akt, στα κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης ήταν ίδιος. Έτσι, η δράση των υποδοχέων τύπου D1 για την αναστολή της Akt, σε απόκριση σε ντοπαμινεργικά φάρμακα, είναι πιθανά περιττή.

Αντιθέτως η φωσφορυλίωση της Akt ήταν αυξημένη στους διαγονιδιακούς μύες με έλλειψη των γονιδίων D2, μακρού D2 και D3. Παράλληλα στους μύες αυτούς βρέθηκε ότι το υπόστρωμα της Akt, η GSK3β, ήταν επίσης περισσότερο φωσφορυλιωμένο. Αντίθετα σε κανένα είδος διαγονιδιακού μυός (ως προς την αποσιώπηση του γονιδίου του υποδοχέα της ντοπαμίνης) δεν αυξήθηκαν τα επίπεδα της Ser-473.

Ο ρόλος του υποδοχέα D4 μελετήθηκε με τη χορήγηση ειδικού ανταγωνιστή σε φυσιολογικούς μύες. Ωστόσο η φωσφορυλίωση της Akt στο ραβδωτό σώμα των μυών δεν επηρεάστηκε, υποδεικνύοντας ότι αυτός ο υποδοχέας δε συμμετέχει στη ρύθμιση της κινάσης.

Η αναστολή της Akt από ειδικούς αγωνιστές μελετήθηκε και από την ερευνητική ομάδα των Li et al., Συγκεκριμένα σκοπός ήταν να εντοπιστεί πώς η εξασθενημένη σηματοδότηση μέσω της Akt επηρεάζει τη νευροδιαβίβαση μέσω ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή στον προμετωπιαίο εγκεφαλικό φλοιό, χρησιμοποιώντας ζωικά μοντέλα επίμυων (Li et al., 2016). Οι αναστολείς που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο 10-DEBC, που αναστέλλει τη φωσφορυλίωση και την επικείμενη ενεργοποίηση της Akt, κι ο άλλος ο VI, ο οποίος αλληλεπιδρά με τον PH τομέα της πρωτεΐνης, ώστε να μην αλληλεπιδράσει με τα φωσφοϊνοσιτίδια (Hiromura et al., 2004).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η φαρμακολογική αναστολή της δραστηριότητας της Akt, από ειδικά μόρια-αναστολείς, μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στην ευαισθησία στη ντοπαμίνη, κατά τη συναπτική σηματοδότηση μέσω GABA υποδοχέων. Το αποτέλεσμα αυτό, το οποίο προκύπτει από την ανεπάρκεια της Akt προέρχεται από την αυξημένη αλληλεπίδραση της β-αρρεστίνης 2 με τους D2 υποδοχείς ντοπαμίνης και την κλαθρίνη, η οποία με τη σειρά της, οδηγεί σε ενδοκυττάρωση των υποδοχέων (Li et al., 2016).

Ο νεωτερισμός που προτάθηκε από την παρούσα μελέτη, έγκειται στο ότι η θεραπεία της σχιζοφρένειας με τη χρήση αναστολέων των υποδοχέων D2, μπορεί να περιορίσει μόνο τα θετικά συμπτώματα του νοσήματος, αλλά όχι τα αρνητικά, τα οποία συνδέονται με τη μειωμένη λειτουργικότητα της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Έτσι η αναστολή της Akt, φαίνεται υποσχόμενη στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας και των γνωστικών δυσλειτουργιών (Li et al., 2016).

#### 4.2.1 Επίδραση αντιψυχωσικών φαρμάκων στο μονοπάτι της PI3K/AKT

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του 1950 και σήμερα χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ψυχωσικών διαταραχών όπως είναι η σχιζοφρένεια και το σύνδρομο μείζονος κατάθλιψης.

Ο ρόλος των αντιψυχωσικών φαρμάκων στο μονοπάτι AKT/PI3K μελετήθηκε ήδη από το 1999 και ειδικότερα του **λίθιου** και του **γλουταμικού**. Το λίθιο έχει προστατευτική δράση απέναντι στην επαγόμενη από γλουταμινικό διεγερτοτοξικότητα σε κυτταροκαλλιέργειες νευρώνων και σε ζωικά μοντέλα εγκεφαλικής ισχαιμίας. Οι Chalecka-Franaszek et al., εντόπισαν ότι η έκθεση των νευρώνων σε καλλιέργεια σε γλουταμικό, προκαλούσε άμεση και αντιστρεπτή απώλεια της φωσφορυλίωσης της Akt-1. Το αποτέλεσμα αυτό μπορούσε να περιοριστεί σημαντικά υπό την επίδραση αναστολέων φωσφατασών, όπως η καλικουλίνη Α. Σε επόμενο βήμα, μελετήθηκε η δράση της επώασης των κυττάρων με λίθιο, πριν την έκθεση σε γλουταμικό. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η απώλεια φωσφορυλίωσης της Akt, ήταν αντιστρεπτή και πολύ γρήγορα άγγιζε τα φυσιολογικά επίπεδα. Όταν στις κυτταροκαλλιέργειες χορηγούνταν μόνο λίθιο, τότε παρατηρούνταν αύξηση της δραστηριότητας της PI3-K και της φωσφορυλίωσης της Akt. Ακόμα, αυξημένη βρέθηκε η φωσφορυλίωση του GSK-3, που αποτελεί υπόστρωμα της Akt. Έτσι η διεγερτοτοξικότητα που επάγεται από το γλουταμικό, αλλά και η νευροπροστασία από το λίθιο, υπόκεινται σε ρύθμιση από το σηματοδοτικό μονοπάτι της Akt-PI3-K (Chalecka-Franaszek and Chuang, 1999).

Οι Emamian et al., ήταν αυτοί οι οποίοι εντόπισαν χαμηλή έκφραση του γονιδίου Akt1 σε πτωματικό υλικό εγκεφάλων ασθενών με σχιζοφρένεια, σχετίζοντας έτσι αιτιολογικά το γονίδιο με την εμφάνιση της νόσου (βλ. ενότητα 4.3). Παράλληλα όμως θέλησαν να μελετήσουν και τις πιθανές αλλαγές στο βαθμό μεταγραφής και μετάφρασης του γονιδίου, έπειτα από τη χορήγηση **αλοπεριδόλης** σε πειραματόζωα. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρώτης γενιάς, όπως η αλοπεριδόλη, ανταγωνίζονται πρωτογενώς τους υποδοχείς ντοπαμίνης D2, καθώς και τους υποδοχείς σεροτονίνης 5HT<sub>2</sub>. Στο μοντέλο που χρησιμοποίησαν, χορηγήθηκε αλοπεριδόλη στα ζώα, χωρίς όμως αυτή να επιδράσει στα επίπεδα της πρωτεΐνης AKT1. Οι ίδιοι ερευνητές σε επόμενο βήμα μελέτησαν την χρονοεξαρτώμενη επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη φωσφορυλίωση της AKT. Σε οξεία χορήγηση εντοπίστηκε αύξηση της φωσφορυλίωσης μόνο στο κατάλοιπο Thr308, κάτι που είναι συμβατό με τον ρόλο των D2 υποδοχέων και του συμπλόκου της β-αρρεστίνης στη ρύθμιση αυτής της φωσφορυλίωσης. Ωστόσο, σε χρόνια χορήγηση, εντοπίστηκε και αύξηση της φωσφορυλίωσης στο κατάλοιπο Ser473. Αυτές οι αλλαγές



υποδηλώνουν ότι σε χρόνια χορήγηση αλοπεριδόλης λαμβάνουν χώρα περαιτέρω τροποποιήσεις στο σηματοδοτικό μονοπάτι της Akt (Emamian et al., 2004).

Τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως οι παραισθήσεις, αντιμετωπίζονται μέσα στις πρώτες δύο ώρες από τη λήψη της αγωγής. Ωστόσο, η πλήρης βελτίωση των ασθενών παρουσιάζεται μετά από τουλάχιστον 3 εβδομάδες λήψης της θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι οι γρήγορες αλλαγές που προκαλούν τα φάρμακα στους νευρώνες, παγιώνονται με την πάροδο του χρόνου. Το φαινόμενο αυτό μελετήθηκε από τους Bowling et al., οι οποίοι χρησιμοποίησαν κυτταροκαλλιέργειες νευρικών κυττάρων για το σκοπό αυτό. Αρχικά παρατηρήθηκε ότι η χρήση της αλοπεριδόλης σε D2-R θετικούς νευρώνες, ενεργοποιούσε το σύμπλοκο mTORC1, με αποτέλεσμα την αύξηση της ριβοσωμικής πρωτεΐνης S6, καθώς και της πρωτεΐνης δέσμησης μεταφραστικών παραγόντων 4E-BP. Χρησιμοποιώντας φασματοσκοπία μάζας παρατήρησαν επίσης αλλαγές στο πρότυπο της πρωτεϊνικής σύνθεσης, περιλαμβανομένων των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού και της μεταφραστικής μηχανής. Οι αλλαγές στο πρωτέωμα συνέπιπταν μάλιστα και με μορφολογικές αλλαγές στους νευρώνες. Έτσι συμπεράναν ότι η χρήση της αλοπεριδόλης οδηγεί σε διέγερση της Akt, προκειμένου να ενεργοποιήσει το μεταφραστικό μονοπάτι που διαμεσολαβείται από τον mTORC1. Επιπλέον, η διέγερση αυτού του μονοπατιού συνδεόταν με σημαντικές μορφολογικές αλλαγές στον νευρώνες *in vitro* και *in vivo* με σημαντικότερη την αύξηση του σχηματισμού δενδριτικών ακάνθων σε πυραμιδικούς φλοιικούς νευρώνες (Bowling et al., 2014).

Το **βαλπροϊκό νάτριο** αποτελεί έναν παράγοντα αναστολής των απακετυλασών των ιστονών. Προκειμένου να εκτιμηθεί η δράση του νατρίου του βαλπροϊκού στο επίπεδο φωσφορυλίωσης της Akt, καθώς και στο GSK-3β, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την κυτταρική σειρά νευροβλαστώματος SH-SY5Y. Η χρήση του χημικού παράγοντα στις κυτταροκαλλιέργειες, οδήγησε σε μία σταδιακά μεγάλη αύξηση των φωσφορυλιωμένων καταλοίπων Ser-473 στο μόριο της Akt. Παράλληλα αυξημένο βρέθηκε και το επίπεδο φωσφορυλίωσης της GSK-3β, αλλά σε σημαντικά χαμηλότερο βαθμό από της Akt. Έτσι εντοπίστηκε η σύνδεση μεταξύ των απακετυλασών των ιστονών και του μονοπατιού της Akt-PI3-K (De Sarno et al., 2002).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς έχουν συσχετιστεί με καλύτερο αποτέλεσμα μακροπρόθεσμα και με αυξημένη πιθανότητα βελτίωσης των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας. Σύμφωνα με τους Lieberman et al., η **ολανζαπίνη** μπορεί να καθυστερήσει την απώλεια της φαιάς ουσίας κατά την πρώιμη διάγνωση των

σχιζοφρενών (Lieberman et al., 2003). Ακόμα σύμφωνα με τους Wakade et al., τα φάρμακα δεύτερης γενιάς έχουν ικανότητα αναγέννησης νευρώνων σε εγκεφάλους ενήλικων επίμυων που χρησιμοποιήθηκαν ως μοντέλο σχιζοφρένειας (Wakade et al., 2002). Οι Lu et al., χρησιμοποίησαν τη διαφοροποιημένη από NGF κυτταρική σειρά PC-12, προκειμένου να μελετήσουν τη δράση της ολανζαπίνης. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η φωσφορυλίωση της Akt και της ERK διατηρούνταν, παρά την προσθήκη αναστολέων του μονοπατιού, όταν στο θεραπευτικό υλικό γινόταν προσθήκη ολανζαπίνης (Lu and Dwyer, 2005).

Οι Weeks et al., χρησιμοποίησαν το ζωικό μοντέλο του *C. elegans*, προκειμένου να μελετήσουν πιθανούς στόχους των αντιψυχωσικών φαρμάκων, όπως οι κλωζαπίνη, η ολανζαπίνη και η τριφλουπεραζίνη. Όλοι αυτοί οι παράγοντες φάνηκε να αυξάνουν τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού ινσουλίνης/Akt/FOXO. Αυτά τα αντιψυχωσικά φάρμακα είχαν την ικανότητα να αναστέλλουν τη δημιουργία των προνυμφών του σκώληκα, καθώς και το χρόνο ζωής τους, διαδικασίες που είναι γνωστό ότι ελέγχονται από τη σηματοδότηση μέσω της Akt. Η γενετική ανάλυση έδειξε ότι η Akt-1, η ινσουλίνη, ο IGF1R και η DAF-2 ήταν απαραίτητα μόρια προκειμένου τα αντιψυχωσικά φάρμακα να καταφέρουν να αυξήσουν τη σηματοδότηση. Η ένδειξη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη θεραπεία των σχιζοφρενών, αφού η σηματοδότηση της Akt στα άτομα είναι ιδιαίτερα μειωμένη. Έτσι η αύξηση της με τον τρόπο που προαναφέρθηκε θα μπορούσε να συμβάλλει στην αντιμετώπιση τους (Weeks et al., 2010).

Η **κλωζαπίνη** αποτελεί ένα χαρακτηριστικό μη τυπικό φάρμακο δεύτερης γενιάς, το οποίο χρησιμοποιείται στη διαχείριση των ψυχώσεων και η μείζονα ένδειξη για τη χορήγηση του, είναι η σχιζοφρένεια με αντίσταση στη θεραπεία. Οι Kang et al., χρησιμοποίησαν την κλωζαπίνη σε κυτταρικές καλλιέργειες νευρικών κυττάρων, όπου παρατήρησαν ότι το φάρμακο μπορούσε να επαναφέρει τα επίπεδα φωσφορυλίωσης της Akt και του GSK-3β, παρά την αποστέρηση του ορού (Kang et al., 2004).

### **4.3. Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί της Akt**

Έχει διαπιστωθεί, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, ότι υπάρχει μια δυσλειτουργία του σηματοδοτικού μονοπατιού της AKT σε ασθενείς που πάσχουν από ψυχωσικές διαταραχές, ανάμεσά τους και η σχιζοφρένεια. Από την αρχική παρατήρηση ότι η σχιζοφρένεια έχει ένα πολυγονιδιακό μοντέλο κληρονόμησης και υπάρχει διαθέσιμο μεγάλο εύρος πολυμορφικών δεικτών για γενετική χαρτογράφηση, ξεκίνησαν προσπάθειες για την εύρεση των γονιδίων που οδηγούν σε ευαισθησία στην πάθηση. Από την

περασμένη δεκαετία μάλιστα έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες, με σκοπό τη συσχέτιση γονιδιακών τόπων με την εμφάνιση της πάθησης σε όλο το εύρος του γενετικού υλικού του ανθρώπου (GWAS, Genome Wide Association Studies). Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην εντοπισμό πολυμορφισμών ποικίλου αριθμού αντιγράφων (CNVs, Copy Number Variants) (Emamian, 2012).

Στη συνέχεια θα παρουσιαστεί μια σειρά μελετών οι οποίες είχαν ως αντικείμενο τη συσχέτιση των πολυμορφισμών της AKT1 με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4 ο οποίος ακολουθεί. Στον Πίνακα 5, παρουσιάζεται η χρωμοσωματική θέση των πολυμορφισμών του γονιδίου της AKT1, καθώς και η σημειακή μετάλλαξη η οποία έχει συμβεί.

Μία από τις πλέον πρόσφατες μελέτες επικεντρώθηκε στην ταυτοποίηση χρωμοσωμικών ανωμαλιών, μελετώντας άτομα που ανήκουν στην ίδια οικογένεια και εμφανίζουν το ίδιο νόσημα (Blackwood et al., 2008). Είναι ενδεικτικό ότι ο γενετικός τόπος 14q22-32, ο οποίος αντιστοιχεί στο γονίδιο της Akt1, αποτέλεσε σημαντικό δείκτη για τη συμβολή του στην εμφάνιση της νόσου.

Στη μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Loh et al., συμμετείχαν 417 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 429 φυσιολογικά άτομα, τα οποία συλλέχθηκαν από νοσοκομεία της Μαλαισίας. Η διάγνωση για τη σχιζοφρένεια είχε γίνει χρησιμοποιώντας την τεχνική της συνέντευξης, ως συμπληρωματική τεχνική στις απεικονιστικές μεθόδους. Το γενωμικό DNA που απομονώθηκε από τον πληθυσμό υπέστη γονοτύπηση για επτά SNPs του γονιδίου της AKT1, από τη γονιδιακή τράπεζα του NCBI. Για κανένα από τα δύο αλληλόμορφα του AKT1 δεν εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης σχιζοφρένειας και των υπό μελέτη πολυμορφισμών (Loh et al., 2013).

Ωστόσο όταν έγινε ανάλυση απλοτύπων, βρέθηκαν επτά SNPs του ολιγονουκλεοτιδίου ATGCGCT, που παρουσιάζουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p=0.036$ ). Ως απλότυπος ορίζεται το σύνολο των πολυμορφισμών που κληρονομούνται μαζί σε ένα άτομο. Έτσι για το προαναφερθέν ολιγονουκλεοτίδιο βρέθηκαν επτά παραλλαγές του με στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στη νόσο. Στη συνέχεια έγινε ανάλυση με βάση την καταγωγή των συμμετεχόντων, όπου παρατηρήθηκε μια παρόμοια τάση. Συγκεκριμένα, στον Μαλαισιανό πληθυσμό βρέθηκε  $p=0.009$  όπως και στον Ινδικό. Πέντε SNPs της αλληλουχίας GCTCG, δηλαδή πέντε παραλλαγές τις εν λόγω αλληλουχίες, όπου κάθε φορά αλλάζει μόνο μία θέση, έδειξαν χαμηλή συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια ( $p=0.049$ ). Ο ίδιος απλότυπος βρέθηκε σημαντικός για το Μαλαισιανό γκρουπ ( $p=0.035$ ).

Τέλος τρεις πολυμορφισμοί του GTG βρέθηκαν να αλληλεπικαλύπτονται στους απλότυπους που είχε εντοπιστεί στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p=0.029$ ). Ο πολυμορφισμός **RS2494732** έδειξε ασθενή συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια σε προηγούμενες μελέτες της ίδιας ερευνητικής ομάδας ( $p=0,018$ ) καθώς και σε μελέτες σε Ασιάτες ( $p=0.023$ ). Στον πολυμορφισμό αυτό το αλληλόμορφο G, ήταν κοινό σε όλους τους απλότυπους που βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση. Το αλληλόμορφο A είχε προστατευτικό ρόλο, ενώ το αλληλόμορφο G, ήταν το αλληλόμορφο κινδύνου. Έτσι ο συνδυασμός τους AG στον απλότυπο, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου (Loh et al., 2013).

Οι Emamian et al., μελέτησαν γενωμικό DNA που εξήγαγαν από λεμφοκύτταρα ασθενών Ευρωπαϊκής καταγωγής, που κατοικούσαν στις ΗΠΑ και το σύγκριναν με άτομα control. Τα επίπεδα mRNA της AKT1 ήταν χαμηλότερα στα άτομα με γονότυπο TC/GC σε σχέση με το GC/GC ( $p=0.03$ ) στους ασθενείς. Έτσι φαίνεται ότι ο απλότυπος TC σχετίζεται με μείωση της έκφρασης του mRNA της AKT1, όπως και παρατηρήθηκε στους ασθενείς (Emamian et al., 2004).

Μετά το εύρημα των Emamian et al., σχετικά με το ρόλο της AKT1 στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας, οι Ohtsuki et al., προσπάθησαν να συσχετίσουν τον απλότυπο της AKT1 με τη σχιζοφρένεια σε έναν Κινέζικο πληθυσμό, αποτελούμενο από περισσότερο από 1000 άτομα (σχιζοφρενείς και control). Οι ερευνητές δεν κατάφεραν να συσχετίσουν τον απλότυπο TCG (rs3803300) της AKT1 με τη σχιζοφρένεια, όπως είχαν προηγουμένως κάνει οι Emamian et al., καθώς η συχνότητα του ήταν χαμηλότερη στον Ιαπωνικό πληθυσμό (0.015), σε σχέση με τον πληθυσμό της Βόρειας Ευρώπης (0,085) (Emamian et al., 2004, Ohtsuki et al., 2004).

Η μελέτη που πραγματοποίησαν οι Liu et al., είχε σκοπό να ερευνηθεί κατά πόσο οι 8 πολυμορφισμοί της AKT1 που είχαν προηγουμένως εντοπιστεί από άλλες ερευνητικές ομάδες να σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και βρίσκονται στο χρωμόσωμα 14q32.32 από τον υποκινητή έως και το ιντρόνιο 12, μπορούν να επηρεάσουν τις κλινικές και κοινωνικές εκφάνσεις της σχιζοφρένειας. Στη μελέτη συμμετείχαν 120 Κινέζοι ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει ή όχι φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της πάθησης. Κανένας από τους πολυμορφισμούς που ελέγχθηκε και που προηγουμένως είχαν εντοπιστεί για άλλους πληθυσμούς, δε συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με τα χαρακτηριστικά της νόσου, στον Κινέζικο πληθυσμό (YC Liu, 2009).

Πολυάριθμες μελέτες μετά τους Emamian et al., όχι μόνο έχουν επιβεβαιώσει τη γενετική συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου AKT1, αλλά έχουν εντοπίσει και τη συσχέτιση με

τον πολυμορφισμό T-C, ο οποίος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης. Συγκεκριμένα αυτός ο επικίνδυνος πολυμορφισμός, συσχετίζεται με χαμηλότερα πρωτεϊνικά επίπεδα της AKT1. Οι Lee et al., μελέτησαν 6 πολυμορφισμούς που είχαν αναγνωρισθεί προηγουμένως, σε ένα Κορεάτικο πληθυσμό. Ωστόσο, οι ερευνητές δεν κατάφεραν να βρουν κάποια συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και της νόσου. Βέβαια όπως σχολιάζεται από τους ίδιους στην εργασία που δημοσίευσαν, τα λάθη τύπου 2 (η αδυναμία δηλαδή να απορριφθεί ένα ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα) που υπάρχουν κατά τη στατιστική ανάλυση, ίσως να επηρέασαν το αποτέλεσμα (KY Lee, 2010).

Στη μελέτη των Karege et al., χρησιμοποιήθηκε νεκροτομικό υλικό από εγκεφάλους σχιζοφρενών με Ευρωπαϊκή καταγωγή, από την Ελβετία και τη Γαλλία. Από το υλικό απομονώθηκε γενωμικό DNA και ελέγχθηκαν 6 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, οι 5 ταυτίστηκαν με αυτούς που μελετήθηκαν από τους Emami et al., ενώ ο έκτος βρισκόταν στην 3' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου. Μία ασθενής συσχέτιση εντοπίστηκε για τον SNP 5 (rs2494732) με  $p=0.028$ . Ακόμα βρέθηκε ότι με βάση τη δοκιμασία omnibus, υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ της κατανομής των απλοτύπων στα control και στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σκοπός της εν λόγω δοκιμασίας είναι να εκτιμήσει εάν υπάρχει διαφορά στη διακύμανση μεταξύ δύο ανεξάρτητων μεταβλητών, σε σχέση με μία εξαρτημένη. Ο συχνότερος απλότυπος ήταν ο TCGAG, κατά τη σύγκριση των σχιζοφρενών με την ομάδα control, ενώ κατά τη σύγκριση των σχιζοφρενών με τους ασθενείς που έπασχαν από διπολική διαταραχή ήταν ο TCGA. Δηλαδή στους σχιζοφρενείς εντοπίστηκαν συχνότερα παραλλαγές της αλληλουχίας TCGAG, ενώ στους πάσχοντες από διπολική διαταραχή, παραλλαγές της αλληλουχίας TCGA (Karege et al., 2010).

Στην Ευρώπη πραγματοποιήθηκε μία μελέτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, τα δείγματα των οποίων συγκεντρώθηκαν από το Clinical Brain Disorders Branch. Από τους δέκα πολυμορφισμούς του γονιδίου της AKT1 που μελετήθηκαν, στατιστικώς σημαντική συσχέτιση επιβεβαιώθηκε μόνο για τον ένα. Συγκεκριμένα το αλληλόμορφο A (rs1130233) συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (Tan et al., 2008).

Στη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Ide et al., χρησιμοποιήθηκε ένας επιλεγμένος Ιαπωνικός πληθυσμός, που αποτελούνταν από 124 οικογένειες με γενετική προδιάθεση στην εκδήλωση της νόσου. Από τα 376 όλων των οικογενειών συνολικά, οι 163 έπασχαν από σχιζοφρένεια. Πραγματοποιήθηκε γονοτύπηση σε γενομικό υλικό από κύτταρα του αίματος και μελετήθηκαν οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της AKT1, SNP1,

SNP2, SNP3, SNP4 και SNP5 (αντιστοιχούν στις τιμές  $r_s$  που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1). Για κανέναν ωστόσο από τους πολυμορφισμούς αυτούς δε βρέθηκε διαφορά στον τρόπο κατανομής μεταξύ των μελών των οικογενειών που έπασχαν ή όχι από τη νόσο (Ide et al., 2006).

Σε αντίθεση με τους Ide et al., οι Ikeda et al., οι οποίοι μελέτησαν επίσης έναν Ιαπωνικό πληθυσμό για τους πολυμορφισμούς της AKT1, κατάφεραν να εντοπίσουν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ των απλοτύπων της AKT1 και της εμφάνισης της ασθένειας, με βάση τη δοκιμασία της γονιδιακής αστάθειας. Η γονιδιακή αστάθεια αναφέρεται σε διαφοροποιημένο αριθμό γενετικών τόπων, απλοτύπων ή μικροδορυφόρων και εντοπίζεται σε παθολογικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά. Συνολικά μελετήθηκαν περίπου 1000 άτομα εκ των οποίων οι 507 ήταν σχιζοφρενείς και οι υπόλοιποι φυσιολογικοί. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν τον πολυμορφισμό SNP5 (με βάση τον Πίνακα 1), ως σχετιζόμενο με την εκδήλωση της ασθένειας. Ωστόσο τα αρχικά αποτελέσματα των Emamiian et al., υποδείκνυαν τον πολυμορφισμό SNP3 (Πίνακας 1). Βέβαια αξίζει να σημειωθεί πως μελετήθηκαν δύο τελείως διαφορετικοί πληθυσμοί, γεγονός το οποίο μπορεί να αποτελεί σημαντικό αίτιο διαφοροποίησης των αποτελεσμάτων (Ikeda et al., 2004).

Στη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Mathur et al., εντοπίστηκε συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου της AKT1 και της σχιζοφρένειας για ένα Βρετανικό πληθυσμό. Ειδικότερα, στη μελέτη συμμετείχαν 221 οικογένειες, τα παιδιά των οποίων έπασχαν από σχιζοφρένεια. Στη γονοτύπηση για τους πολυμορφισμούς της AKT1 συμμετείχαν τόσο τα παιδιά-ασθενείς, όσο και οι φυσιολογικοί γονείς τους. Τα αλληλόμορφα τα οποία βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την AKT1 ήταν το rs1130214, με  $p=0.012$ , καθώς και το rs11847866 με ασθενέστερη συσχέτιση, όπου το  $p$  ήταν 0,031. Ακόμα χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Harlview κατάφεραν να συσχετίσουν την ασθένεια και με τους πολυμορφισμούς rs1130214, rs2494746 και rs11847866. Μάλιστα μεταξύ αυτών ο απλότυπος TGA ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένος μεταξύ των ασθενών ( $p=0.008$ ) (Mathur et al., 2010).

Το 2008 οι Sanders et al., μελέτησαν 1870 άτομα που έπασχαν από σχιζοφρένεια και περισσότερα από 2000 άτομα τα οποία λειτούργησαν ως control και προέρχονταν από περιοχές της Ευρώπης, της Αυστραλίας και των ΗΠΑ. Σκοπός ήταν να εντοπίσουν κάποια αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ 14 υποψήφιων γονιδίων και των συχνότερων πολυμορφισμών τους, με την εμφάνιση σχιζοφρένειας. Τα γονίδια που μελετήθηκαν ήταν

τα RGS4, DISC1, DTNBP1, STX7, TAAR6, PPP3CC, DRD2, HTR2A, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT και ARVCF. Το γονίδιο DISC1 σχετίζεται με δυσλειτουργία στο ντοπαμινεργικό σύστημα (Dahoun et al., 2017), ενώ το γονίδιο DRD2 κωδικοποιεί τον υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης, ο ρόλος του οποίου συζητήθηκε παραπάνω. Το γονίδιο HTR2A κωδικοποιεί τον υποδοχέα 2A της σεροτονίνης, ο οποίος αποτελεί στόχο για πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα. Τέλος η τρανσφεράση της μέθυλο-Ο-κατεχόλης, η οποία συμμετέχει στον καταβολισμό της ντοπαμίνης κωδικοποιείται από το COMT (Williams et al., 2007). Παρόλο που μελετήθηκαν σημαντικά γονίδια για την εμφάνιση της νόσου, μεταξύ των οποίων και η AKT1, δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση της νόσου με κοινούς πολυμορφισμούς στα γονίδια αυτά (Sanders et al., 2008).

Στην εργασία των Betcheva et al., συμμετείχαν 255 σχιζοφρενείς καθώς και 556 φυσιολογικά άτομα Βουλγάρικης καταγωγής, προκειμένου να ελεγχθούν 202 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί σε 59 υποψήφια γονίδια. Οι ερευνητές μελέτησαν δείκτες οι οποίοι είχαν ήδη αναφερθεί σε προηγούμενες εργασίες και είχαν συνδεθεί με την παθογένεια της νόσου. Κατά τη γονοτύπηση, μόνο οι 183 SNPs κατάφεραν να είναι επιτυχείς, εκ των οποίων ο μοναδικός πολυμορφισμός που συσχετίστηκε στατιστικώς σημαντικά ήταν ο rs6277 που ανήκει στο γονίδιο DRD2. Καμία συσχέτιση δεν προέκυψε από τη μελέτη του γονιδίου της AKT1 και των πολυμορφισμών της για τη σχιζοφρένεια, στον υπό μελέτη Βουλγάρικο πληθυσμό (Betcheva et al., 2009).

Σε μία μελέτη περίπτωσης που πραγματοποιήθηκε σε κατοίκους του Ηνωμένου Βασιλείου, δεν επιβεβαιώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ των SNPs και της σχιζοφρένειας. Η μελέτη περίπτωσης αποτελεί μία μεθοδολογία έρευνας, η οποία επικεντρώνεται και περιγράφει ένα συγκεκριμένο πρόβλημα. Ειδικότερα όταν μελετήθηκαν μόνοι δείκτες δε βρέθηκε καμία συσχέτιση, παρά το ότι είχαν αναδειχθεί από προηγούμενες μελέτες που είχαν πραγματοποιηθεί σε άλλους πληθυσμούς (Norton et al., 2007).

Αδυναμία συσχέτισης μεταξύ των πολυμορφισμών της AKT1 και των κοινωνικών και κλινικών εκφάνσεων της σχιζοφρένειας, διαπιστώθηκε και για έναν Ιαπωνικό πληθυσμό, από τους Liu et al., (Liu et al., 2009).

Όπως πολλοί άλλοι ερευνητές, έτσι και η Ιρανική ερευνητική ομάδα των Bajestan et al., προσπάθησαν να αναπαράγουν τη συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών της AKT1 και της σχιζοφρένειας για τον Ιρανικό πληθυσμό. Οι ερευνητές μελέτησαν τους SNPs1-5 (Πίνακας 1) που χρησιμοποίησαν και οι Emamian et al., και συγκεκριμένα τον απλότυπο TCG. Ο πληθυσμός ο οποίος επιλέχθηκε να μελετηθεί αποτελούνταν από 321

σχιζοφρενικούς ασθενείς και 383 άτομα control, Ιρανικής καταγωγής, από το Νοσοκομείο της πόλης του Mashhad (Bajestan et al., 2006).

Η απλοτυπική ανάλυση έδειξε ότι η συχνότητα του απλοτύπου AGCAG ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στους σχιζοφρενείς, σε σχέση με την ομάδα control ( $p=0.03$ ). Οι ερευνητές πραγματοποίησαν και περεταίρω ανάλυση, κατηγοριοποιώντας τις διάφορες τάξεις της νόσου και βρήκαν ότι ο ίδιος απλότυπος ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στον υπότυπο «αποδιοργάνωσης» (disorganized subtype) ( $p=0.04$ ). Η εν λόγω μελέτη δεν κατάφερε να επιβεβαιώσει την συσχέτιση του απλοτύπου SNP2/3/4 TCG στη σχιζοφρένεια, όπως είχε διατυπωθεί στην αρχική μελέτη. Ωστόσο ανέδειξε τον απλότυπο AGCAG της AKT1 στον Ιρανικό πληθυσμό (Bajestan et al., 2006).

Η Κορεάτικη μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Joo et al., επικεντρώθηκε στην πιθανή επίδραση των πολυμορφισμών του γονιδίου της AKT1 στην εμφάνιση επιπλοκών κατά τον τοκετό, καθώς στις γυναίκες με σχιζοφρένεια, ο επιπολασμός των επιπλοκών είναι υψηλότερος. Οι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν ήταν οι SNP1, SNP2, SNP3, SNP4, SNP5 και SNPA (rs1130233). Καμία συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε με τις περιγεννητικές επιπλοκές. Ωστόσο, η επιπλέον ανάλυση που έγινε σε άνδρες και γυναίκες, ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του SNPA και SNP4 και του δείκτη Lewis (δείκτης μέτρησης των επιπλοκών κατά τον τοκετό) στις γυναίκες ( $p=0.02$ ,  $p=0.04$ , αντίστοιχα). Ο απλότυπος SNP5-SNPA έδειξε θετική συσχέτιση με τις περιγεννητικές επιπλοκές ( $p=0.03$ ) στην ομάδα των γυναικών (Joo et al., 2009).

Οι Schwab et al., μελέτησαν 79 οικογένειες με 172 προσβεβλημένους απογόνους από τη νόσο της σχιζοφρένειας με καταγωγή από την Ευρώπη. Από τους συμμετέχοντες απομονώθηκε ολικό DNA από δείγμα αίματος και ακολούθησε γονοτύπηση των πολυμορφισμών rs3803300, rs1130214, rs3730358, rs2498799, rs2494732, rs2498784, rs10149779. Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση επιβεβαιώθηκε για τον πολυμορφισμό SNP2 (rs1130214) με  $p=0.011$  και για τον πολυμορφισμό SNP2a (rs10149779) με  $p=0.002$ . Στη συνέχεια μελετήθηκε ο συνδυασμός των απλοτύπων αυτών και η συσχέτιση τους με τη σχιζοφρένεια. Η μεγαλύτερη συσχέτιση ( $p=0.0013$ ) εντοπίστηκε για τον απλότυπο SNP1-SNP2a, SNP3. Μάλιστα το αλληλόμορφο T του πολυμορφισμού 2a ήταν παρόν σε όλους τους υπέρ-διαδεδομένους απλοτύπους, οι οποίοι είχαν τιμή  $p$  μικρότερη από 0,008 (Schwab et al., 2005).

Στην Ιρλανδική μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2008, συμμετείχαν 256 οικογένειες, με 1408 άτομα συνολικά, τα οποία γονοτυπήθηκαν για 8 πολυμορφισμούς του γονιδίου της



AKT1, εκ των οποίων οι 4 ήταν κοινοί και είχαν ήδη επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες. Οι πολυμορφισμοί rs1130214 και rs2494732 έδειξαν μέτρια συσχέτιση με τη νόσο, παρότι είχαν δείξει υψηλή συσχέτιση στις μελέτες των Ikeda et al., και Schwab et al.,. Καμία άλλη συσχέτιση δεν επιβεβαιώθηκε μεταξύ των υπόλοιπων πολυμορφισμών και της σχιζοφρένειας στον Ιρλανδικό πληθυσμό (Thiselton et al., 2008).

Το 2016 οι Chow et al., μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση των πολυμορφισμών της AKT1, με την ηλικία εμφάνισης της σχιζοφρένειας. Από τους 6 πολυμορφισμούς που μελετήθηκαν, οι rs12966547 και rs8766, συσχετίστηκαν στατιστικώς σημαντικά με την εμφάνιση της νόσου της σχιζοφρένειας σε μικρότερη ηλικία (Chow et al., 2016).

Πέρα από τους πολυμορφισμούς που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας, ορισμένοι ερευνητές επικεντρώθηκαν στο ρόλο του μεταγραφικού προφίλ και του επιπέδου φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών Akt/GSK3. Οι Gouvea et al., απομόνωσαν δείγματα αίματος από φυσιολογικά άτομα καθώς και άτομα τα οποία είχαν πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας και μανίας. Από τα αιμοποιητικά κύτταρα απομονώθηκε mRNA το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη του επιπέδου μεταγραφής του γονιδίου της AKT. Τα ευρήματα της μελέτης ανέδειξαν το ρόλο της μελέτης του μεταγραφικού προφίλ στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ μανίας και σχιζοφρένειας, καθώς τα επίπεδα mRNA της AKT1 ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με επεισόδια μανίας (Gouvea et al., 2016).

Το προφίλ έκφρασης της AKT μελετήθηκε στα μονοκύτταρα που απομονώθηκαν από σχιζοφρενείς, προκειμένου να συγκριθεί με αυτό των φυσιολογικών ατόμων. Οι Kumarasinghe et al., εντόπισαν 624 γονίδια με διαφοροποιημένο προφίλ έκφρασης στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα Control, μεταξύ των οποίων και το γονίδιο της AKT1. Ειδικότερα η έκφραση της AKT1 βρέθηκε αυξημένη στους ασθενείς, ενώ τα επίπεδα της πρωτεΐνης επανήλθαν μετά από τη χορήγηση θεραπείας με αλοπεριδόλη (Kumarasinghe et al., 2013).

Στο ίδιο πλαίσιο οι Mostaid et al., μελέτησαν το μεταφραστικό πρότυπο γονιδίων που σχετίζονται με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας σε δείγματα ασθενών με σχιζοφρένεια οι οποίοι έδειχναν ανοχή στη θεραπεία. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ολικό αίμα και μεταξύ των γονιδίων που μελετήθηκαν ανήκε και αυτό της AKT1. Το επίπεδο μετάφρασης των γονιδίων ErbB3, PIK3CD, P70S6K, eIF4EBP1 καθώς και της AKT1 βρέθηκε αυξημένο στην ομάδα των ασθενών. Κατά τη συσχέτιση των γονιδίων αυτών με την κλινική εικόνα των

ασθενών, η έκφραση του AKT1 δεν κατάφερε να συσχετιστεί με τη διάρκεια της ασθένειας (Mostaid et al., 2017).

Φαίνεται, λοιπόν, από όλες τις παραπάνω μελέτες ότι η μελέτη της AKT1 σε γονιδιωματικό επίπεδο έχει αναδείξει κάποιους πολυμορφισμούς οι οποίοι σχετίζονται, αν και στην πλειοψηφία τους στατιστικά ασθενώς, με την σχιζοφρένεια σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμών. Σημειώνεται ότι η λειτουργική επίδραση αυτών των πολυμορφισμών στην πρωτεΐνη AKT είναι άγνωστη. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις έχει προταθεί ότι επιφέρουν μείωση της έκφρασης της AKT. Οι μελέτες σε άλλα επίπεδα, π.χ. μετάφρασης ή φωσφορυλίωσης/ενεργοποίησης, με τεχνικές RNAseq και πρωτεομικές τεχνικές μπορούν να συμβάλλουν περαιτέρω και να ξεκαθαρίσουν την σχέση μεταξύ του γονιδίου και της εμφάνισης σχιζοφρένειας. Επίσης, λίγες μελέτες έχουν ασχοληθεί με το τι συμβαίνει με την ενεργοποίηση της AKT1 σε ψυχωσικούς ασθενείς και ελάχιστες μελέτες έχουν διεξαχθεί με σκοπό την ανάδειξη της σχέσης του βαθμού της ενεργοποίησης της AKT σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, πριν ακόμη την λήψη αγωγής και την εξωγενή επίδραση στα αρχικά της επίπεδά. Καθίσταται φανερό πως μένουν ακόμη πολλά σημεία της σχέσης της AKT με την εμφάνιση σχιζοφρένειας να διερευνηθούν, ώστε στο μέλλον να έχουμε επαρκείς πληροφορίες που να τεκμηριώνουν περισσότερο την αιτιολογική ή επικουρική σχέση τους.

Πίνακας 3: Συγκεντρωτικός πίνακας των μελετών που ασχολήθηκαν μεταξύ της συσχέτισης των πολυμορφισμών της AKT1 με τη σχιζοφρένεια

Στοιχεία αναφοράς	Προέλευση υπό μελέτη πληθυσμού	Κωδικός SNP	Αποτέλεσμα
1) Han Chern Loh et al, 2013, Psychiatry Research	Μαλαισία, Κίνα, Ινδία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2494732	Χαμηλή συσχέτιση κυρίως στους Ασιάτες
		rs2498804	Καμία
		rs3803304	Καμία
2) T Ohtsuki, T Inada and T Arinami, 2004, Molecular Psychiatry	Ιαπωνία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
3) E Emamian et al., 2004, Nature Genetics	Βορειοευρωπαϊκής καταγωγής κάτοικοι των ΗΠΑ	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Σημαντική παγκόσμια παραμόρφωση μετάδοσης (ανομοιομορφία στην καμπύλη κατανομής της έκφρασης)
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
4) Yu-Li Liu et al., 2006, Psychiatric Genetics	Ταϊβάν	rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
5) Alan R. Sanders., et al, 2008, Am J Psychiatry	ΗΠΑ, Ευρώπη, Αυστραλία	rs2498794	empirical pointwise $p < 0,05$ , non significant to $p < 0,01$
6) Masashi Ikeda et al., 2004, Biol	Ιαπωνία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία

Psychiatry		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Θετική συσχέτιση με τη νόσο
		rs2498804	Καμία
7) Elitza T Betcheva et al., 2009, Journal of human genetics	Βουλγαρία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs2494732	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs10149779	Καμία
8) Bajestan SN, 2006, American Journal of Medical Genetics Part B	Ιράν (πόλη Μασαντ), Βόρειο Ιράν	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
9) Kyu Young Lee et al., 2009, Neuroscience Research (Elsevier)	Κορέα	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2494732	Καμία
		rs1130233	Καμία
		rs2498804	Καμία
10) S.G. Schwab et al., 2005, Biol Psychiatry	Ευρώπη	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p=0,11$ )
		rs3730358	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p<0,27$ )
		rs2494732	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs10149779	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ( $p=0,02$ )
		rs2498784	Καμία
11) D.L. Thiselton et al., 2008, Biol	Ιρλανδία	rs1130214	Μέτρια τάση συσχέτισης ( $0,1<p<0,2$ )

Psychiatry		rs2494746	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Μέτρια τάση συσχέτισης ( $0,1 < p < 0,2$ )
		rs3803304	Καμία
		rs2498802	Καμία
		rs2498804	Καμία
12) N. Norton et. Al., 2007, Schizophrenia Research	Ηνωμένο Βασίλειο	rs3803300	Καμία
		rs2498784	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs10149779	Καμία
		rs2494738	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
		rs3803304	Καμία
		rs2498804	Καμία
13) Karege et al., 2010, Genes, Brain and Behavior	Ελβετία και Γαλλία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2494732	Αδύναμη συσχέτιση ( OR=1,36 , 95% CI = (1,03-1,79), $p=0,028$ )
		rs2498804	Αδύναμη συσχέτιση ( OR=1,67 , 95% CI = (1,11-2,51), $p=0,013$ )
rs1130233	Καμία		
14) YC Liu et al., 2009, Journal of psychopharmacology	Κίνα	rs2498784	Καμία συσχέτιση με τις κλινικές εκδηλώσεις και την κοινωνική συμπεριφορά, σε άτομα ελεύθερα
		rs10149779	
		rs2498799	
		rs3803300	
		rs1130214	

		rs3730358	Θεραπείας και μετά από θεραπεία
		rs2494732	
		rs2498804	
15) Masayuki Ide et al., 2006, Journal of Neurochemistry	Ιαπωνία	rs3803300	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2498799	Καμία
		rs2494732	Καμία
16) F. Karege et al., 2012, Schizophrenia Research	Ευρώπη: Ελβετία (Γενεύη και Λωζάνη), Γαλλία (Παρίσι, Κρεταιγ)	rs3803300	uncorrected p value = 0,004 , meta-analysis shows significant association in Asian subjects ( OR = 0,87 (0,8 - 0,96)
		rs1130214	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs1130233	Καμία
		rs2494732	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση, η οποία δε συντηρήθηκε μετά την διορθώσεις
		rs2498804	Καμία
17) Aditi Mathur et al., 2010, Psychiatric genetics	Αγγλικές οικογένειες καυκάσιας καταγωγής	rs1130214	$\chi^2 = 6,28$ , $p = 0,012$ , OR = 1,52 (1,09 - 2,11))
		rs2494746	Καμία
		rs11847866	$\chi^2 = 4,64$ , $p = 0,031$ , OR = 1,43 (1,03 - 1,99))
		rs3730358	Καμία
		rs3001371	Καμία
		rs2494731	Καμία
		rs2498804	Καμία
18) Hao-Yang Tan et al., 2008, The Journal of Clinical	Ευρώπη (Clinical Brain Disorders Branch)	rs2498804	Καμία
		rs2494732	Καμία
		rs1130233	Το αλληλόμορφο A

<b>Investigation</b>			συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (OR = 2,5, 95% CI = (1,14 - 5,5), p = 0,024)
		rs2494734	Καμία
		rs2494735	Καμία
		rs2498794	Καμία
		rs2494737	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs2494738	Καμία
		rs2494740	Καμία
		rs10149779	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs3803300	Καμία
<b>19) Tze Jen Chow et al., 2016, Neuropsychobiology</b>	Μαλαισία, Κίνα, Ινδία	rs2498804	Καμία συσχέτιση με την ηλικία εμφάνισης της νόσου
		rs3803304	
		rs2494732	
		rs3730358	
		rs1130214	
		rs2498784	
		rs3803300	
<b>20) E.J. Joo et al., 2009, Psychiatry Investigation</b>	Κορέα	rs3803300	Καμία
		rs2498804	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στις γυναίκες με το δείκτη Lewis (p=0.02)
		rs2494732	Καμία
		rs3730358	Καμία
		rs1130214	Καμία
		rs1130233	Στατιστικώς σημαντική συσχέτιση στις γυναίκες με το δείκτη Lewis (p=0.04)

Πίνακας 4: Γενετική θέση των συχνότερων πολυμορφισμών της AKT1 στις μελέτες συσχέτισης με τη σχιζοφρένεια

Κωδικός SNP	Ακριβής Θέση	Χρωμοσωματική θέση	Αγρίου τύπου> Μεταλλαγμένο
rs3803300	104803442	5'-UTR	G>A
rs1130214	104793397	INTRON 1	G>T
rs3730358	104780070	INTRON 3	C>T
rs1130233	104773557	EXON 9	G>A
rs2494732	104772855	INTRON 11	A>G
rs2498804	104766758	3'-UTR	T>G
rs2498799	104773557	EXON 3	G>A
rs10149779	104784749	INTRON 1	C>T
rs2498784	104798626	5'-UTR	G>A
rs2494746	104791382	INTRON 2	G>T
rs3803304	104772809	INTRON 11	G>C
rs2498802	104768105	3' UTR	G>T
rs2494738	104780349	Μεταξύ INTRON 1 και INTRON 3	G>A
rs11847866	104788868	INTRON 2	G>A
rs3001371	104776494	INTRON 4	C>T
rs2494731	104771343	INTRON 12	G>C
rs2494734	104774548	INTRON 4	C>G
rs2494735	104776629	INTRON 2	A>G
rs2498794	104778914	INTRON 5	T>C
rs2494737	104779988	INTRON	T>A
rs2494740	104781544	INTRON	A>T



#### **4.4. Το μονοπάτι της ΑΚΤ στη σύνδεση της σχιζοφρένειας με το Σακχαρώδη Διαβήτη**

Η σχιζοφρένεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου ΙΙ, που τελικά μπορεί να οδηγήσει σε ενίσχυση του κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών διαταραχών και τελικά μείωση του προσδοκώμενου χρόνου ζωής στους πάσχοντες. Η μείωση αυτή κατά μέσο όρο αγγίζει τα 14,5 χρόνια, οδηγώντας τελικά σε μέγιστο χρόνο ζωής των διπλά ασθενών από ΣΔ και σχιζοφρένεια στα 64,7 έτη (Mamakou et al., 2018).

Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου ΙΙ στους σχιζοφρενείς παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, μεταξύ των διάφορων εργασιών που έχουν ασχοληθεί με το αντικείμενο. Έτσι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου ΙΙ μεταξύ των σχιζοφρενών είναι δύο έως και πέντε φορές υψηλότερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ η αιτιολογία είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική (Mamakou et al., 2018).

Πέρα από τους παράγοντες που προκαλούν διαβήτη στο γενικό πληθυσμό, όπως η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα και η υπέρταση, υπάρχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που ευθύνονται για τη συνεντόπιση της σχιζοφρένειας με το ΣΔ τύπου ΙΙ. Μάλιστα είναι αξιοσημείωτο ότι οι σχιζοφρενείς συχνά εμφανίζονται ως υπέρβαροι και συστηματικοί καπνιστές (Brown and Walker, 2016). Στα χαρακτηριστικά αυτά συγκαταλέγονται η έντονα καθιστική ζωή, ο κοινωνικός περιορισμός, η μειωμένη πρόσβαση σε φαρμακευτική αγωγή και τέλος η χρήση αντιψυχωσικών φαρμάκων (Mamakou et al., 2018).

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα 1ης γενιάς (τυπικά αντιψυχωσικά) συνδέονται κυρίως με αρνητικές επιπτώσεις στο ΚΝΣ, οι οποίες ωστόσο έχουν περιοριστεί σημαντικά στα νέας γενιάς φάρμακα 2ης γενιάς (άτυπα αντιψυχωσικά). Βέβαια τα δεύτερα, έχουν συσχετιστεί με σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ. Στον Πίνακα που ακολουθεί παρουσιάζεται η πιθανότητα ανά φάρμακο (άτυπο και τυπικό) πρόκλησης διαβήτη (Schultz et al., 2007).

Πίνακας 5: Κατάταξη αντιψυχωσικών φαρμάκων με βάση διαταραχών σχετιζόμενων με το διαβήτη.  
(όπου 1=χαμηλός κίνδυνος, 4=ύψιστος κίνδυνος) (Schultz et al., 2007)

Επιπτώσεις	Κλοζαπίνη	Ολανζαπίνη	Ρισπεριδόνη	Τυπικά αντιψυχωσικά
Διαβήτης	4	3	1	2
Υπεργλυκαιμία	4	3	2	1
Υπερινσουλιναίμια	3	4	2	1
Υπερχοληστεριναίμια	4	2	1	3
Υπερτριγλυκεριδαίμια	4	3	1	2
Αυξημένος ΔΜΣ	3	4	2	1
Αυξημένο ουρικό οξύ πλάσματος	4	2	3	1
<b>Συνολικός δείκτης επικινδυνότητας</b>	<b>26</b>	<b>21</b>	<b>12</b>	<b>11</b>

Τα κεντρικά και περιφερειακά όργανα ελέγχου του μεταβολισμού, όπως είναι το ΚΝΣ και η γαστρεντερική οδός, συνδέονται με ένα κοινό σηματοδοτικό μονοπάτι, το οποίο περιλαμβάνει σηματοδότηση μέσω ντοπαμίνης, σεροτονίνης, ισταμίνης και αδιποκίνης. Εφόσον τα αντιψυχωσικά φάρμακα δρουν στους υποδοχείς αυτών των σηματοδοτικών μορίων, μπορεί να έχουν συνεργιστικές ιδιότητες, που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικών διαταραχών, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη και στην παχυσαρκία (Freyberg et al., 2017).

Αρχικά δεδομένα από την εποχή προ-αντιψυχωσικών φαρμάκων, σε μελέτες κούρτης ήδη από το 1919, αποκαλύπτουν ότι η συχνότητα εμφάνισης διαβήτη ήταν αυξημένη μεταξύ των σχιζοφρενών (Κοογ, 1919). Στο ίδιο πλαίσιο η μελέτη του

1922 που πραγματοποιήθηκε από τους Lorenz et al., ανέδειξε μάλιστα το ρόλο της βαρύτητας της ασθένειας στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα, πριν και μετά την κατανάλωση γεύματος. Έτσι οι κατατονικοί ασθενείς είχαν διπλάσια επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης, σε αντίθεση με τους ασθενείς που ήταν περισσότερο δραστήριοι (Lorenz, 1922).

Επομένως η σύνδεση της σχιζοφρένειας με την εμφάνιση του ΣΔ II φαίνεται να προϋπάρχει των αντιψυχωσικών φαρμάκων και τα τελευταία πιθανώς να δρούν ως επιβαρυντικοί παράγοντες. Σημαντικές λεπτομέρειες προς αυτή την κατεύθυνση έχουν δοθεί πρόσφατα από μελέτες που εστιάζουν σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου (Mislak et al., 2017, Pillinger et al., 2017). Στους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και άρα χωρίς προηγούμενη χορήγηση αντιψυχωσικών έχουν διαπιστωθεί διαφορές όσον αφορά δείκτες όπως τα επίπεδα της ινσουλίνης και του πεπτιδίου C, της HDL-χοληστερόλης ή/και των τριγλυκεριδίων ανάλογα την μελέτη. Επιπλέον, οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς φαίνεται να εκφράζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα κατά τη διάγνωση, τουλάχιστον σε ορισμένες μελέτες (Petrikis et al., 2015).

Οι Misiak et al., συνέλλεξαν δεδομένα 1803 ασθενών από 19 μελέτες, με σκοπό να εκτιμήσουν τα επίπεδα χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε πρώτου επεισοδίου ασθενείς, έναντι των υγιών. Βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν υψηλότερη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και χαμηλότερη HDL στο αίμα τους σε σχέση με τους υγιείς, ενώ τα επίπεδα LDL ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες (Misiak et al., 2017). Από τους 1345 συμμετέχοντες στην μετά-ανάλυση των Pillinger et al., βρέθηκε ότι οι σχιζοφρενείς είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε σχέση με τους υγιείς, ο οποίος μάλιστα αυξανόταν είτε από άλλες χρόνιες παθήσεις, είτε από τη μακροχρόνια χρήση αντί-ψυχωσικών φαρμάκων (Pillinger et al., 2017).

Οι Vancampfort et al., στη μετά-ανάλυση που πραγματοποίησαν συμπεριέλαβαν δεδομένα από περισσότερους από 52.000 σχιζοφρενείς, με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού της εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου, μεταξύ των ασθενών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία είχαν πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικού συνδρόμου 10,2%, έναντι του 19,4% των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία με αριπιπραζόλη και 47,2% έναντι των ασθενών

που είχαν αντιμετωπιστεί με κλοζαπίνη, αναδεκνύοντας επιπλέον και τη γνωστή συνεισφορά της αντιψυχωσικής θεραπείας στην εμφάνιση της νόσου (Vancampfort et al., 2015).

#### **4.4.1 Ορισμός και περιγραφή του σακχαρώδη διαβήτη**

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί μία χρόνια πάθηση, η οποία κατατάσσεται στις διαταραχές του μεταβολισμού. Η νόσος χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα των ασθενών (υπεργλυκαιμία), γεγονός το οποίο αποτελεί και διαγνωστικό σημείο, πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων. Η ορμόνη ινσουλίνη, συντίθεται στα β-κύτταρα του παγκρέατος και ο ρόλος της είναι να μεταφέρει την ελεύθερη γλυκόζη, από την κυκλοφορία του αίματος, στα κύτταρα προς αποθήκευση. Ωστόσο όταν υπάρχει βλάβη στα κύτταρα του παγκρέατος ώστε να μην παράγεται ινσουλίνη, ή όταν η ορμόνη παράγεται, αλλά τα κύτταρα έχουν χάσει την ευαισθησία τους σε αυτή, παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα (Sakula, 1988).

Υπάρχουν τρία είδη σακχαρώδους διαβήτη, τα οποία παρουσιάζουν διακριτή συμπτωματολογία. Η πλέον διαδεδομένη μορφή του ΣΔ είναι ο ΣΔ τύπου II ή ινσουλινοεξαρτώμενος καθώς αφορά στο 85-90% του συνόλου των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη. Εδώ η παραγωγή της ινσουλίνης από τις παγκρεατικές νησίδες είναι ανεπαρκής και ταυτόχρονα τα κύτταρα-στόχοι, έχουν χάσει την ευαισθησία τους στην ορμόνη. Τα κύτταρα-στόχοι βρίσκονται σε καίριους ιστούς για τη ρύθμιση του σακχάρου του αίματος, όπως είναι οι μύες, το ήπαρ και ο λιπώδης ιστός (Lyssenko and Laakso, 2013).

Τα παθολογικά αίτια που οδηγούν στην εμφάνιση του ΣΔ τύπου II δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητά. Πολλές μελέτες έχουν υποδείξει την ύπαρξη ισχυρού γενετικού υποβάθρου, αφού έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί γενετικοί τόποι, οι οποίοι μάλιστα ποικίλλουν μεταξύ των ασθενών. Η γενετική προδιάθεση ενισχύεται σημαντικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως είναι η ηλικία, η παχυσαρκία, η διατροφή, η εγκυμοσύνη και η φυσική δραστηριότητα (Yach et al., 2006).

Η μετά-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε από τους Perry et al., συνέκρινε τα επίπεδα βιοχημικών δεικτών στην προδιαβητική κατάσταση μεταξύ των ελεύθερων

θεραπείας σχιζοφρενών πρώτου επεισοδίου και των υγιών ατόμων, υποθέτοντας ότι θα ήταν αυξημένα στην πρώτη ομάδα. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από 12 μελέτες και συνολικά 1137 συμμετέχοντες, στους οποίους εντοπίστηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ του πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου και της ανοχής στην ινσουλίνη. Ωστόσο όπως υπογραμμίστηκε από τους ίδιους τους ερευνητές, τα ευρήματα τους δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν την αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων (Perry et al., 2016).

Στην αναδρομική μελέτη που πραγματοποίησαν οι Manning et al., σκοπός ήταν να μελετηθούν όλα τα σηματοδοτικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχει η AKT, τα οποία σε περίπτωση δυσλειτουργίας τους οδηγούν στην εμφάνιση ασθενειών. Στα 25 έτη λοιπόν που έχει έρθει στην επιφάνεια ο ρόλος του εν λόγω μορίου, έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση πολυάριθμων παθήσεων μεταξύ των οποίων η σχιζοφρένεια και η ανοχή στη γλυκόζη, καθώς και ο ΣΔ. Ωστόσο και σε αυτή την εργασία δεν παρέχονται δεδομένα για την αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων, ότι δηλαδή η σχιζοφρένεια επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και οδηγεί σε ΣΔ.. Αντίθετα, φαίνεται ότι οι δύο παθήσεις ελέγχονται από κοινούς μηχανισμούς, οι οποίοι κατά τη δυσλειτουργία τους, επηρεάζουν αυτά τα διαφορετικά συστήματα (Manning and Toker, 2017).

Από όλα τα παραπάνω λοιπόν γίνεται κατανοητό ότι σύμφωνα με τα δεδομένα τα οποία έχουν προκύψει από μέτα-αναλύσεις ευρείας κλίμακας, η σύνδεση μεταξύ της ανοχής στη γλυκόζη και του σακχαρώδους διαβήτη με την σχιζοφρένεια είναι προφανής. Μάλιστα, καθότι οι περισσότερες αναλύσεις έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς κατά το πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, που ήταν ελεύθεροι θεραπείας, δεν προκύπτουν αμφισβητήσεις στα αποτελέσματα, υπό την έννοια ότι η φαρμακευτική αγωγή δεν είναι αυτή τελικά που επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης.

#### **4.4.2. Σύνδεση της σχιζοφρένειας με το ΣΔ τύπου II και τη σηματοδότηση μέσω Akt**

Οι Liu et al., πραγματοποίησαν ανάλυση σηματοδοτικών μονοπατιών, προκειμένου να εντοπίσουν την παθογενετική συσχέτιση μεταξύ της σχιζοφρένειας και της εμφάνισης διαβήτη τύπου II. Χρησιμοποίησαν τις βάσεις δεδομένων Genetic Association Database και A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies,

προκειμένου να εντοπίσουν γονίδια τα οποία σχετίζονται με την καθημιά ασθένεια χωριστά, αλλά και με τις δύο μαζί πραγματοποιώντας ανάλυση εμπλουτισμού. Παράλληλα συγκεντρώθηκαν όλα εκείνα τα γονίδια, τα προϊόντα των οποίων αλληλεπιδρούν άμεσα με πρωτεΐνες που σχετίζονται παθογενετικά με την εμφάνιση των δύο νοσημάτων. Τελικά τα γονίδια «κινδύνου» επιλέχθηκαν με βάση τις μελέτες GWAS, τα οποία ήταν συνολικά 196 για τη σχιζοφρένεια και 200 για το ΣΔ τύπου 2. Μεταξύ αυτών 14 ήταν κοινά και για τις δύο ασθένειες. Τα γονίδια που αναγνωρίστηκαν συμμετείχαν στη σηματοδότηση μέσω ασβεστίου, στη διαμεσολαβούμενη από  $\gamma$ -σεκρετάση ErbB4 σηματοδότηση, στη σηματοδότηση των λιποκυττάρων, στη σηματοδότηση ινσουλίνης και στη σηματοδότηση μέσω AKT. Συνολικά η AKT βρέθηκε να είναι ένα από τα σημαντικότερα κοινά γονίδια μεταξύ των παθογενετικών διεργασιών που σχετίζονται και με τα δύο νοσήματα (Liu et al., 2013).

Ο μηχανισμός δράσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων δεύτερης γενιάς στον μεταβολισμό, δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί και γι' αυτό πολυάριθμες μελέτες ασχολούνται με το θέμα. Οι Engl et al., χρησιμοποίησαν ολανζαπίνη σε σειρά μυοσκελετικών κυττάρων, με σκοπό να μελετήσουν τον τρόπο που επιδρά στη σύνθεση γλυκογόνου. Οι ερευνητές περιόρισαν αρχικά στα κύτταρα αυτά τη σύνθεση του γλυκογόνου με χημικά μέσα. Στη συνέχεια προκάλεσαν τεχνητή επαγωγή της φωσφορυλίωσης των μορίων που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό καταρράκτη της IRS-1, με τη χρήση ινσουλίνης. Το αντίθετο αποτέλεσμα είχε η χρήση ολανζαπίνης στα κύτταρα. Η δραστηριότητα της PI3K αυξήθηκε κατά τρεις φορές από την ινσουλίνη. Αντίθετα η ολανζαπίνη ανέστειλε τη δραστηριότητα της PI3K στο εν λόγω μονοπάτι. Οι ποσότητες των πρωτεϊνών AKT, GSK-3 και GS παρέμειναν σταθερές, ωστόσο το επίπεδο φωσφορυλίωσης των δύο πρώτων μορίων μειώθηκε, ενώ του τρίτου αυξήθηκε (Engl et al., 2005).

Σε δεύτερο χρόνο, οι ερευνητές συνέκριναν τη δράση της ολανζαπίνης με την αμισουλπρίδη, ένα αντιψυχωσικό φάρμακο δεύτερης γενιάς, το οποίο δε σχετίζεται κλινικά με την επαγωγή σακχαρώδους διαβήτη. Όπως και προηγουμένως, η κυτταρική συγκέντρωση γλυκογόνου μειώθηκε με τη χρήση της ολανζαπίνης, ενώ το φαινόμενο αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τη δράση της αμισουλπρίδης. Έτσι οι

ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δράση της ολανζαπίνης μειώνει σημαντικά τη σύνθεση γλυκογόνου, αναστέλλοντας τον κλασικό σηματοδοτικό καταρράκτη της ινσουλίνης. Ως επακόλουθο λοιπόν, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι λαμβάνουν ολανζαπίνη ως μέρος της θεραπευτικής τους αγωγής, μπορεί να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Engl et al., 2005).

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη γενετική προδιάθεση των ασθενών με σχιζοφρένεια για την ανάπτυξη ΣΔ τύπου II. Οι Pal et al., μελέτησαν την πιθανή σύνδεση των μεταλλάξεων του PTEN με δυσλειτουργίες του μεταβολισμού, όπως είναι ο ΣΔ τύπου II και η παχυσαρκία. Εδώ υπενθυμίζεται ότι απενεργοποιητικές μεταλλάξεις του PTEN οδηγούν σε αύξηση της δραστηριότητας της Akt σε όλους τους ιστούς (A Pal, 2012).

Άτομα με απενεργοποιητική μετάλλαξη στο γονίδιο του PTEN, έφεραν μειωμένη ανοχή στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τα άτομα control. Η ευαισθησία των ασθενών στην ινσουλίνη, μπορεί να δικαιολογηθεί από την παρουσία αυξημένης σηματοδότησης μέσω του μονοπατιού PI3K-AKT, γεγονός το οποίο επιβεβαιώθηκε από το αυξημένο επίπεδο φωσφορυλίωσης των μορίων. Έτσι καθώς είναι ο γνωστός ο ρόλος της AKT στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας, με την επιβεβαίωση του ρόλου του μορίου στο ΣΔ τύπου II, μπορεί να δικαιολογηθεί η προδιάθεση των σχιζοφρενών για εμφάνιση της νόσου (A Pal, 2012).

Η μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε από τους Bernal et al., απέδειξε ότι η απώλεια λειτουργίας της AKT1 σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της στον μεταβολικό έλεγχο. Η AKT φωσφορυλιώνει μεταγραφικούς παράγοντες όπως είναι ο Foxo1 και ο SREBP1c, που ρυθμίζουν τη μεταφορά της ινσουλίνης και την ευαισθησία των οργάνων του σώματος σε αυτή. Τέλος για την AKT1 έχει προταθεί ότι συμμετέχει στην επαγόμενη από αντιψυχωσικά φάρμακα, ανοχή στην ινσουλίνη μέσω των Wnt και της β-κατενίνης (Freyberg et al., 2017).

Όπως αναφέρθηκε ήδη η σηματοδότηση της AKT1 περιορίζεται σημαντικά όταν γίνεται μέσω των υποδοχέων τύπου 2. Με αυτό το δεδομένα, θα ήταν αναμενόμενο ότι η αναστολή των υποδοχέων μέσω των αντιψυχωσικών φαρμάκων θα οδηγούσε σε αυξημένα επίπεδα ενεργής AKT1 και επομένως, σε υψηλότερη ευαισθησία στην

ινσουλίνη. Ωστόσο κάτι τέτοιο δε συμβαίνει στην πραγματικότητα, καθώς η ποσότητα της πρωτεΐνης της AKT1, είναι μειωμένη στους σχιζοφρενείς. Επομένως, η αναστολή των D2R μπορεί να είναι τελικά ανίκανη να επάγει τη σηματοδότηση μέσω της ινσουλίνης, καθώς υπάρχει ήδη βλάβη στη σηματοδότηση μέσω της AKT1, λόγω μείωσης του μορίου (Freyberg et al., 2017).



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία προσπαθήσαμε να συσχετίσουμε την εμφάνιση της σχιζοφρένειας, μιας νευροαναπτυξιακής διαταραχής με τρομερό αντίκτυπο στη ζωή των νοσούντων, με την σηματοδότηση μέσω της κινάσης σερίνης - θρεονίνης, AKT. Η ενεργοποίηση της σηματοδότησης μέσω του μονοπατιού αυτού συσχετίζεται με την προαγωγή της επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού και της ανάπτυξης των κυττάρων. Έχει, επίσης, συσχετιστεί γενετικά η ύπαρξη γενετικών αλλαγών σε διάφορα στάδια του μονοπατιού με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας.

Για το σκοπό αυτό, σχεδιάσαμε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση σε 3 επίπεδα: Πρώτον, αναζητήσαμε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ζωικά μοντέλα και ερευνούν την επίδραση της γενετικής απενεργοποίησης των ισομορφών Akt1, Akt2, Akt3 στην ανάπτυξη του ΚΝΣ και στην εμφάνιση συμπεριφορών που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια. Δεύτερον, ερευνήσαμε την ύπαρξη βιβλιογραφίας που να τεκμηριώνει την συσχέτιση μεταξύ σηματοδότησης μέσω υποδοχών ντοπαμίνης και την ενεργοποίησης του σηματοδοτικού μονοπατιού της κινάσης AKT. Τρίτον, συγκεντρώσαμε και αναλύσαμε όλες τις μελέτες που συσχετίζουν την ύπαρξη πολυμορφισμών στο γονίδιο της AKT1 με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας ανάλογα με την καταγωγή των νοσούντων.

Είναι σαφές ότι η σηματοδότηση μέσω της AKT εμπλέκεται στην εμφάνιση της νόσου. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η Akt1 και κυρίως η Akt3 επηρεάζουν την εμφάνιση ψυχωσικών συμπεριφορών στα πειραματόζωα και φαίνεται πως είναι οι κύριες ισομορφές που εμπλέκονται στην σηματοδότηση μέσω AKT στον εγκέφαλο. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των D2 ντοπαμινεργικών υποδοχών που είναι και οι κύριοι στόχοι των χρησιμοποιούμενων αντιψυχωσικών φαρμάκων επηρεάζει την φωσφορυλίωση της Akt σε κατάλοιπα που είναι απαραίτητα για την πλήρη ενεργοποίηση της δραστηριότητας κινάσης *in vitro* και *in vivo*. Τέλος, πλήθος μελετών έχει συσχετίσει την παρουσία πολυμορφισμών στο γονίδιο Akt1 με την σχιζοφρένεια. Έχουν μελετηθεί 21 πολυμορφισμοί και 4 από αυτούς έχουν συσχετισθεί θετικά σε περισσότερες από 2 μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Φαίνεται πως οι πληθυσμοί στους οποίους εμφανίζεται μεγαλύτερη συσχέτιση με την ύπαρξη αυτών των πολυμορφισμών είναι Ευρωπαϊκής κυρίως, αλλά και Ασιατικής προέλευσης. Οι πολυμορφισμοί του γονιδίου της AKT1 έχει βρεθεί πως εντοπίζονται κυρίως σε ιντρονιακές θέσεις ή στις αμετάφραστες περιοχές του γονιδίου, ενώ υπάρχουν και δύο από αυτούς σε εξωνιακές θέσεις. Η επίδρασή τους στα επίπεδα της πρωτεΐνης είναι ακόμη αμφιλεγόμενη, καθώς υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την μείωση των επιπέδων της πρωτεΐνης εξαιτίας των πολυμορφισμών, ωστόσο νεότερες μελέτες δείχνουν ότι τα επίπεδα της πρωτεΐνης AKT1 αυξάνονται.

Από τα ανωτέρω συνάγεται η συσχέτιση του σηματοδοτικού μονοπατιού της Akt με τη σχιζοφρένεια σε πολλαπλά επίπεδα. Ωστόσο, πολλές παράμετροι πρέπει να διερευνηθούν, ώστε να αποδειχθεί η αιτιολογική ή επικουρική σχέση του στην πρόκληση της νόσου.

## SUMMARY

The purpose of this dissertation is to correlate the occurrence of schizophrenia, a neurodevelopmental disorder with a terrible impact on the lives of the patients, with the signaling pathway via serine - threonine kinase, AKT. Activation of signaling through this pathway is associated with the promotion of cell survival, proliferation and growth. It has also genetically correlated the existence of genetic changes at different stages of the pathway with the onset of schizophrenia.

To this end, we designed a –three-level a literature review: First, we looked for studies that have been conducted in animal models and investigate our initial hypothesis. Second, we investigated the existence of literature documenting the correlation between signaling via dopamine receptors and activation of the AKT kinase signaling pathway. Thirdly, we have collected and analyzed all studies that correlate the existence of polymorphisms in the AKT1 gene with the occurrence of schizophrenia, according to the origin of the patients.

It is clear that signaling through the AKT is involved in the onset of the disease. Studies in animal models have shown that Akt1 and especially Akt3 affect the appearance of psychotic behaviors in experimental animals and appear to be the major isoforms involved in AKT signaling in the brain. In addition, the activation of D2 dopaminergic receptors, which are the main targets of the antipsychotic drugs used, affects the phosphorylation of Akt in residues necessary for the complete activation of kinase activity in vitro and in vivo. Finally, a number of studies have correlated the presence of polymorphisms in the Akt1 gene with schizophrenia. 21 polymorphisms have been studied and 4 of them have been positively correlated with more than 2 studies in different populations. It appears that populations in which there is a greater correlation with the existence of these polymorphisms are mainly European, but also of Asian origin. The polymorphisms of the AKT1 gene have been found to be localized mainly in intron positions or in the untranslated regions of the gene, and there are two of them in exonian sites. Their effect on protein levels is still controversial, as there are studies that support the reduction of protein levels due to polymorphisms, but recent studies show that levels of protein AKT1 are increasing.

From the above, we came to the conclusion that the association of the Akt signaling pathway with schizophrenia is manifested on multiple levels. However, many parameters need to be investigated to prove its causal or auxiliary relationship to the disease's onset.

## Βιβλιογραφία

- AGID, O., SHAPIRA, B., ZISLIN, J., RITSNER, M., HANIN, B., MURAD, H., TROUDART, T., BLOCH, M., HERESCO-LEVY, U. & LERER, B. 1999. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 4, 163-72.
- ALESSI, D. R., ANDJELKOVIC, M., CAUDWELL, B., CRON, P., MORRICE, N., COHEN, P. & HEMMING, B. A. 1996. Mechanism of activation of protein kinase B by insulin and IGF-1. *EMBO J*, 15, 6541-51.
- APA 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, Washington.
- APA 2013. *Schizophrenia and other psychotic disorders*.
- ARGO, TR M. C. 2002. *Schizophrenia Treatment Algorithms*, Texas Department of State Health Services
- ATTRAMADAL, H., ARRIZA, J. L., AOKI, C., DAWSON, T. M., CODINA, J., KWATRA, M. M., SNYDER, S. H., CARON, M. G. & LEFKOWITZ, R. J. 1992. Beta-arrestin2, a novel member of the arrestin/beta-arrestin gene family. *J Biol Chem*, 267, 17882-90.
- BAJESTAN, S. N., SABOURI, A. H., NAKAMURA, M., TAKASHIMA, H., KEIKHAE, M. R., BEHDANI, F., FAYYAZI, M. R., SARGOLZAE, M. R., BAJESTAN, M. N., SABOURI, Z., KHAYAMI, E., HAGHIGHI, S., HASHEMI, S. B., EIRAKU, N., TUFANI, H., NAJMABADI, H., ARIMURA, K., SANO, A. & OSAME, M. 2006. Association of AKT1 haplotype with the risk of schizophrenia in Iranian population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B, 383-6.
- BARBEAU, A. 1962. The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypothesis. *Can Med Assoc J*, 87, 802-807.
- BAUMEISTER, A. A. 2013. The chlorpromazine enigma. *J Hist Neurosci*, 22, 14-29.
- BEAULIEU, J. M. & GAINETDINOV, R. R. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 63, 182-217.
- BEAULIEU, J. M., SOTNIKOVA, T. D., MARION, S., LEFKOWITZ, R. J., GAINETDINOV, R. R. & CARON, M. G. 2005. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell*, 122, 261-73.
- BEAULIEU, J. M., SOTNIKOVA, T. D., YAO, W. D., KOCKERITZ, L., WOODGETT, J. R., GAINETDINOV, R. R. & CARON, M. G. 2004. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 5099-104.

- BEBBINGTON, P., WILKINS, S., JONES, P., FOERSTER, A., MURRAY, R., TOONE, B. & LEWIS, S. 1993. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*, 162, 72-9.
- BERGERON, Y., BUREAU, G., LAURIER-LAURIN, M. E., ASSELIN, E., MASSICOTTE, G. & CYR, M. 2017. Genetic Deletion of Akt3 Induces an Endophenotype Reminiscent of Psychiatric Manifestations in Mice. *Front Mol Neurosci*, 10, 102.
- BETCHEVA, E. T., MUSHIRODA, T., TAKAHASHI, A., KUBO, M., KARACHANAK, S. K., ZAHARIEVA, I. T., VAZHAROVA, R. V., DIMOVA, II, MILANOVA, V. K., TOLEV, T., KIROV, G., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., KAMATANI, N., NAKAMURA, Y. & TONCHEVA, D. I. 2009. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J Hum Genet*, 54, 98-107.
- BLACKWOOD, D. H., THIAGARAJAH, T., MALLOY, P., PICKARD, B. S. & MUIR, W. J. 2008. Chromosome abnormalities, mental retardation and the search for genes in bipolar disorder and schizophrenia. *Neurotox Res*, 14, 113-20.
- BLEICH, A., BROWN, S. L., KAHN, R. & VAN PRAAG, H. M. 1988. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14, 297-315.
- BOWLING, H., ZHANG, G., BHATTACHARYA, A., PEREZ-CUESTA, L. M., DEINHARDT, K., HOEFFER, C. A., NEUBERT, T. A., GAN, W. B., KLANN, E. & CHAO, M. V. 2014. Antipsychotics activate mTORC1-dependent translation to enhance neuronal morphological complexity. *Sci Signal*, 7, ra4.
- BROWN, A. E. & WALKER, M. 2016. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*, 18, 75.
- BUCKLEY, P. 2008. Update on the etiology and treatment of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectrum*, 13, 1-11.
- CARLSSON, N. 2013. *Physiology of behavior*, University of Massachusetts.
- CHALECKA-FRANASZEK, E. & CHUANG, D. M. 1999. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96, 8745-50.
- CHEN, W. S., XU, P. Z., GOTTLÖB, K., CHEN, M. L., SOKOL, K., SHIYANOVA, T., RONINSON, I., WENG, W., SUZUKI, R., TOBE, K., KADOWAKI, T. & HAY, N. 2001. Growth retardation and increased apoptosis in mice with homozygous disruption of the Akt1 gene. *Genes Dev*, 15, 2203-8.

- CHO, H., MU, J., KIM, J. K., THORVALDSEN, J. L., CHU, Q., CRENSHAW, E. B., 3RD, KAESTNER, K. H., BARTOLOMEI, M. S., SHULMAN, G. I. & BIRNBAUM, M. J. 2001. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science*, 292, 1728-31.
- CHOW, T. J., TEE, S. F., YONG, H. S. & TANG, P. Y. 2016. Genetic Association of TCF4 and AKT1 Gene Variants with the Age at Onset of Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 73, 233-40.
- CNSFORUM.COM.
- COOPER, D. 1967. *Psychiatry and Anti-Psychiatry*, London, Tavistock Publications.
- CRISMON, L T. A., PF BUCKLEY 2014. *Schizophrenia*, New York.
- DAHOUN, T., TROSSBACH, S. V., BRANDON, N. J., KORTH, C. & HOWES, O. D. 2017. The impact of Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) on the dopaminergic system: a systematic review. *Transl Psychiatry*, 7, e1015.
- DE SARNO, P., LI, X. & JOPE, R. S. 2002. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology*, 43, 1158-64.
- DIEZ, H., GARRIDO, J. J. & WANDOSELL, F. 2012. Specific roles of Akt iso forms in apoptosis and axon growth regulation in neurons. *PLoS One*, 7, e32715.
- DUMMLER, B. & HEMMINGS, B. A. 2007. Physiological roles of PKB/Akt isoforms in development and disease. *Biochem Soc Trans*, 35, 231-5.
- EASTON, R. M., CHO, H., ROOVERS, K., SHINEMAN, D. W., MIZRAHI, M., FORMAN, M. S., LEE, V. M., SZABOLCS, M., DE JONG, R., OLTERS DORF, T., LUDWIG, T., EFSTRATIADIS, A. & BIRNBAUM, M. J. 2005. Role for Akt3/protein kinase Bgamma in attainment of normal brain size. *Mol Cell Biol*, 25, 1869-78.
- EDWARDS, S. J. & SMITH, C. J. 2009. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder: a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Ther*, 31 Pt 1, 1345-59.
- EMAMIAN, E. S. 2012. AKT/GSK3 signaling pathway and schizophrenia. *Front Mol Neurosci*, 5, 33.
- EMAMIAN, E. S., HALL, D., BIRNBAUM, M. J., KARAYIORGOU, M. & GOGOS, J. A. 2004. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet*, 36, 131-7.
- ENGL, J., LAIMER, M., NIEDERWANGER, A., KRANEBITTER, M., STARZINGER, M., PEDRINI, M. T., FLEISCHHACKER, W. W., PATSCH, J. R. & EBENBICHLER, C. F. 2005. Olanzapine

- impairs glycogen synthesis and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells. *Mol Psychiatry*, 10, 1089-96.
- FARIS, RFL H. W. 1939. *Mental Disorders in Urban Areas. An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychoses*, Chicago; IL.
- FANOUS, A., GARDNER, C., WALSH, D. & KENDLER, K. S. 2001. Relationship between positive and negative symptoms of schizophrenia and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 669-73.
- FREYBERG, Z., ASLANOGLU, D., SHAH, R. & BALLON, J. S. 2017. Intrinsic and Antipsychotic Drug-Induced Metabolic Dysfunction in Schizophrenia. *Front Neurosci*, 11, 432.
- GAINETDINOV, R. R., PREMONT, R. T., BOHN, L. M., LEFKOWITZ, R. J. & CARON, M. G. 2004. Desensitization of G protein-coupled receptors and neuronal functions. *Annu Rev Neurosci*, 27, 107-44.
- GOUVEA, E. S., OTA, V. K., NOTO, C., SANTORO, M. L., SPINDOLA, L. M., MORETTI, P. N., CARVALHO, C. M., XAVIER, G., RIOS, A. C., SATO, J. R., HAYASHI, M. A., BRIETZKE, E., GADELHA, A., BRESSAN, R. A., CORDEIRO, Q. & BELANGERO, S. I. 2016. Gene expression alterations related to mania and psychosis in peripheral blood of patients with a first episode of psychosis. *Transl Psychiatry*, 6, e908.
- HERS, I., VINCENT, E. E. & TAVARE, J. M. 2011. Akt signalling in health and disease. *Cell Signal*, 23, 1515-27.
- HILKER, R., HELENIUS, D., FAGERLUND, B., SKYTTE, A., CHRISTENSEN, K., WERGE, T. M., NORDENTOFT, M. & GLENTHOJ, B. 2018. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry*, 83, 492-498.
- HIROMURA, M., OKADA, F., OBATA, T., AUGUIN, D., SHIBATA, T., ROUMESTAND, C. & NOGUCHI, M. 2004. Inhibition of Akt kinase activity by a peptide spanning the betaA strand of the proto-oncogene TCL1. *J Biol Chem*, 279, 53407-18.
- HORSCHITZ, S., HUMMERICH, R., LAU, T., RIETSCHER, M. & SCHLOSS, P. 2005. A dopamine transporter mutation associated with bipolar affective disorder causes inhibition of transporter cell surface expression. *Mol Psychiatry*, 10, 1104-9.
- HOWELL, K. R., FLOYD, K. & LAW, A. J. 2017. PKBgamma/AKT3 loss-of-function causes learning and memory deficits and deregulation of AKT/mTORC2 signaling: Relevance for schizophrenia. *PLoS One*, 12, e0175993.
- [HTTP://WWW.NIBB.AC.JP/ANNUAL\\_REPORT/2004/IMG/240-01.JPG](http://www.nibb.ac.jp/annual_report/2004/img/240-01.jpg).
- [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/GENE/10000](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10000).

- IDE, M., OHNISHI, T., MURAYAMA, M., MATSUMOTO, I., YAMADA, K., IWAYAMA, Y., DEDOVA, I., TOYOTA, T., ASADA, T., TAKASHIMA, A. & YOSHIKAWA, T. 2006. Failure to support a genetic contribution of AKT1 polymorphisms and altered AKT signaling in schizophrenia. *J Neurochem*, 99, 277-87.
- IKEDA, M., IWATA, N., SUZUKI, T., KITAJIMA, T., YAMANOUCHI, Y., KINOSHITA, Y., INADA, T. & OZAKI, N. 2004. Association of AKT1 with schizophrenia confirmed in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 56, 698-700.
- IRIE, H. Y., PEARLINE, R. V., GRUENEBERG, D., HSIA, M., RAVICHANDRAN, P., KOTHARI, N., NATESAN, S. & BRUGGE, J. S. 2005. Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Biol*, 171, 1023-34.
- JAVITT, D. C., ZYLBERMAN, I., ZUKIN, S. R., HERESCO-LEVY, U. & LINDENMAYER, J. P. 1994. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry*, 151, 1234-6.
- JONES, P. F., JAKUBOWICZ, T., PITOSI, F. J., MAURER, F. & HEMMINGS, B. A. 1991. Molecular cloning and identification of a serine/threonine protein kinase of the second-messenger subfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 4171-5.
- JOO, E. J., LEE, K. Y., JEONG, S. H., ROH, M. S., KIM, S. H., AHN, Y. M. & KIM, Y. S. 2009. AKT1 Gene Polymorphisms and Obstetric Complications in the Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig*, 6, 102-7.
- KANG, U. G., SEO, M. S., ROH, M. S., KIM, Y., YOON, S. C. & KIM, Y. S. 2004. The effects of clozapine on the GSK-3-mediated signaling pathway. *FEBS Lett*, 560, 115-9.
- KAREGE, F., PERROUD, N., SCHURHOFF, F., MEARY, A., MARILLIER, G., BURKHARDT, S., BALLMANN, E., FERNANDEZ, R., JAMAIN, S., LEBOYER, M., LA HARPE, R. & MALAFOSSE, A. 2010. Association of AKT1 gene variants and protein expression in both schizophrenia and bipolar disorder. *Genes Brain Behav*, 9, 503-11.
- KENDLER, K. S., OCHS, A. L., GORMAN, A. M., HEWITT, J. K., ROSS, D. E. & MIRSKY, A. F. 1991. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Res*, 36, 19-36.
- KONISHI, H., KURODA, S., TANAKA, M., MATSUZAKI, H., ONO, Y., KAMEYAMA, K., HAGA, T. & KIKKAWA, U. 1995. Molecular cloning and characterization of a new member of the RAC protein kinase family: association of the pleckstrin homology domain of three types of RAC protein kinase with protein kinase C subspecies and beta gamma subunits of G proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 216, 526-34.
- KOOY, F. 1919. Hyperglycemia in mental disorders. *Brain Cogn*, 42, 214-290.
- KRAEPELIN, E. 1903. *Lehrbuch der Psychiatrie* Leipzig, Germany.

- KRISHNAN, V. M. H., M. ROBINSON 2009. AKT Signaling within the Ventral Tegmental Area Regulates Cellular and Behavioral Responses to Stressful Stimuli. *Biology of Psychiatry*, 3.
- KUMARASINGHE, N., BEVERIDGE, N. J., GARDINER, E., SCOTT, R. J., YASAWARDENE, S., PERERA, A., MENDIS, J., SURIYAKUMARA, K., SCHALL, U. & TOONEY, P. A. 2013. Gene expression profiling in treatment-naïve schizophrenia patients identifies abnormalities in biological pathways involving AKT1 that are corrected by antipsychotic medication. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16, 1483-503.
- LAI, W. S., XU, B., WESTPHAL, K. G., PATERLINI, M., OLIVIER, B., PAVLIDIS, P., KARAYIORGOU, M. & GOGOS, J. A. 2006. Akt1 deficiency affects neuronal morphology and predisposes to abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 16906-11.
- LAVRETSKY, H. 2008. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. *New York Gilford Press*, 3-12.
- LEE KY, E. J., SH JEONG, UG KANG, SH KIM, YS KIM 2010. No association between AKT1 polymorphism and schizophrenia: A case–control study in a Korean population and a meta-analysis. *Neuroscience Research*, 66, 238-245.
- LEFKOWITZ, R. J. & SHENOY, S. K. 2005. Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science*, 308, 512-7.
- LEHMAN, A. 2010. *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia*.
- LEHMAN, A. F., LIEBERMAN, J. A., DIXON, L. B., MCGLASHAN, T. H., MILLER, A. L., PERKINS, D. O. & KREYENBUHL, J. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161, 1-56.
- LEUCHT, S., PITSCHEL-WALZ, G., ABRAHAM, D. & KISSLING, W. 1999. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*, 35, 51-68.
- LEVENGA, J., WONG, H., MILSTEAD, R. A., KELLER, B. N., LAPLANTE, L. E. & HOEFFER, C. A. 2017. AKT isoforms have distinct hippocampal expression and roles in synaptic plasticity. *Elife*, 6.
- LI, Y. C., YANG, S. S. & GAO, W. J. 2016. Disruption of Akt signaling decreases dopamine sensitivity in modulation of inhibitory synaptic transmission in rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 108, 403-14.



- LIEBERMAN, J. A., TOLLEFSON, G., TOHEN, M., GREEN, A. I., GUR, R. E., KAHN, R., MCEVOY, J., PERKINS, D., SHARMA, T., ZIPURSKY, R., WEI, H. & HAMER, R. M. 2003. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. *Am J Psychiatry*, 160, 1396-404.
- LIU, S. L., WANG, Z. G., HU, Y., XIN, Y., SINGARAM, I., GORAI, S., ZHOU, X., SHIM, Y., MIN, J. H., GONG, L. W., HAY, N., ZHANG, J. & CHO, W. 2018. Quantitative Lipid Imaging Reveals a New Signaling Function of Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate: Isoform- and Site-Specific Activation of Akt. *Mol Cell*, 71, 1092-1104 e5.
- LIU, Y., LI, Z., ZHANG, M., DENG, Y., YI, Z. & SHI, T. 2013. Exploring the pathogenetic association between schizophrenia and type 2 diabetes mellitus diseases based on pathway analysis. *BMC Med Genomics*, 6 Suppl 1, S17.
- LIU, Y. C., HUANG, C. L., WU, P. L., CHANG, Y. C., HUANG, C. H. & LANE, H. Y. 2009. Lack of association between AKT1 variances versus clinical manifestations and social function in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 23, 937-43.
- LOH, H. C., CHOW, T. J., TANG, P. Y. & YONG, H. S. 2013. No association between AKT1 gene variants and schizophrenia: a Malaysian case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 209, 732-3.
- LORENZ, W. 1922. Sugar tolerance in dementia praecox and other mental disorders. *Arch Neurol. Psychiatry*, 184-196
- LU, X. H. & DWYER, D. S. 2005. Second-generation antipsychotic drugs, olanzapine, quetiapine, and clozapine enhance neurite outgrowth in PC12 cells via PI3K/AKT, ERK, and pertussis toxin-sensitive pathways. *J Mol Neurosci*, 27, 43-64.
- LYSSENKO, V. & LAAKSO, M. 2013. Genetic screening for the risk of type 2 diabetes: worthless or valuable? *Diabetes Care*, 36 Suppl 2, S120-6.
- MAMAKOU, V., THANOPOULOU, A., GONIDAKIS, F., TENTOLOURIS, N. & KONTAXAKIS, V. 2018. Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. *Psychiatriki*, 29, 64-73.
- MANNING, B. D. & TOKER, A. 2017. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, 169, 381-405.
- MATHUR, A., LAW, M. H., MEGSON, I. L., SHAW, D. J. & WEI, J. 2010. Genetic association of the AKT1 gene with schizophrenia in a British population. *Psychiatr Genet*, 20, 118-22.
- MCGLASHAN, T. 1994. *Classical subtypes of schizophrenia*, Washington.

- MISIAK, B., STANCZYKIEWICZ, B., LACZMANSKI, L. & FRYDECKA, D. 2017. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naive patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*, 190, 18-27.
- MJ OWEN, N. C., MC O DONOVAN 2005. Schizophrenia: genes at last. *Trends Genet*, 21, 518-525.
- MOORE, T. A., BUCHANAN, R. W., BUCKLEY, P. F., CHILES, J. A., CONLEY, R. R., CRISMON, M. L., ESSOCK, S. M., FINNERTY, M., MARDER, S. R., MILLER, D. D., MCEVOY, J. P., ROBINSON, D. G., SCHOOLER, N. R., SHON, S. P., STROUP, T. S. & MILLER, A. L. 2007. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J Clin Psychiatry*, 68, 1751-62.
- MOSTAID, M. S., LEE, T. T., CHANA, G., SUNDRAM, S., SHANNON WEICKERT, C., PANTELIS, C., EVERALL, I. & BOUSMAN, C. 2017. Peripheral Transcription of NRG-ErbB Pathway Genes Are Upregulated in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Front Psychiatry*, 8, 225.
- NORTON, N., WILLIAMS, H. J., DWYER, S., CARROLL, L., PEIRCE, T., MOSKVINA, V., SEGURADO, R., NIKOLOV, I., WILLIAMS, N. M., IKEDA, M., IWATA, N., OWEN, M. J. & O'DONOVAN, M. C. 2007. Association analysis of AKT1 and schizophrenia in a UK case control sample. *Schizophr Res*, 93, 58-65.
- OHTSUKI, T., INADA, T. & ARINAMI, T. 2004. Failure to confirm association between AKT1 haplotype and schizophrenia in a Japanese case-control population. *Mol Psychiatry*, 9, 981-3.
- PAL, A T. B., D PHIL, SA RUDGE, Q ZHANG 2012. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *The New England Journal of Medicine*, 9, 1002-1011.
- PATTERSON, T. L. & LEEUWENKAMP, O. R. 2008. Adjunctive psychosocial therapies for the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 100, 108-19.
- PEDERSEV, CB P. M. 2001. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58, 1039-1046.
- PERRY, B. I., MCINTOSH, G., WEICH, S., SINGH, S. & REES, K. 2016. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 3, 1049-1058.
- PETRIKIS, P., TIGAS, S., TZALLAS, A. T., PAPADOPOULOS, I., SKAPINAKIS, P. & MAVREAS, V. 2015. Parameters of glucose and lipid metabolism at the fasted state in drug-naive first-episode patients with psychosis: Evidence for insulin resistance. *Psychiatry Res*, 229, 901-4.

- PILLINGER, T., BECK, K., GOBILA, C., DONOČIK, J. G., JAUHAR, S. & HOWES, O. D. 2017. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 74, 261-269.
- PINNINTI, NR D. R., R STEER 2010. Cognitive-Behavioral Therapy as an adjunct to second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Psychiatric Services*, 6, 940-950.
- RAEDLER, T. J. 2010. Cardiovascular aspects of antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, 23, 574-81.
- RALPH, R. J., PAULUS, M. P., FUMAGALLI, F., CARON, M. G. & GEYER, M. A. 2001. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci*, 21, 305-13.
- RIPKE, A. 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421-7.
- SANTI SA., H. L. 2009. The Akt isoforms are present at distinct subcellular locations. *Am J Physiol Cell Physiol*, 293.
- SAKULA, A. 1988. Paul Langerhans (1847-1888): a centenary tribute. *J R Soc Med*, 81, 414-5.
- SANDERS, A. R., DUAN, J., LEVINSON, D. F., SHI, J., HE, D., HOU, C., BURRELL, G. J., RICE, J. P., NERTNEY, D. A., OLINCY, A., ROZIC, P., VINOGRADOV, S., BUCCOLA, N. G., MOWRY, B. J., FREEDMAN, R., AMIN, F., BLACK, D. W., SILVERMAN, J. M., BYERLEY, W. F., CROWE, R. R., CLONINGER, C. R., MARTINEZ, M. & GEJMAN, P. V. 2008. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry*, 165, 497-506.
- SANIDAS, I., POLYTARCHOU, C., HATZIAPOSTOLOU, M., EZELL, S. A., KOTTAKIS, F., HU, L., GUO, A., XIE, J., COMB, M. J., ILIOPOULOS, D. & TSICHLIS, P. N. 2014. Phosphoproteomics screen reveals akt isoform-specific signals linking RNA processing to lung cancer. *Mol Cell*, 53, 577-90.
- SCHROTTER, S., LEONDARITIS, G. & EICKHOLT, B. J. 2016. Capillary Isoelectric Focusing of Akt Isoforms Identifies Highly Dynamic Phosphorylation in Neuronal Cells and Brain Tissue. *J Biol Chem*, 291, 10239-51.
- SCHULTZ, S. H., NORTH, S. W. & SHIELDS, C. G. 2007. Schizophrenia: a review. *Am Fam Physician*, 75, 1821-9.
- SCHWAB, S. G., HOEFGEN, B., HANSES, C., HASSENBACH, M. B., ALBUS, M., LERER, B., TRIXLER, M., MAIER, W. & WILDENAUER, D. B. 2005. Further evidence for

- association of variants in the AKT1 gene with schizophrenia in a sample of European sib-pair families. *Biol Psychiatry*, 58, 446-50.
- SIEVER, L. J. & DAVIS, K. L. 2004. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry*, 161, 398-413.
- SOUZA, BR M. R.-S., V TROPEPE 2011. Dopamine D2 receptor activity modulates Akt signaling and alters GABAergic neuron development and motor behavior in zebrafish larvae. *Journal of Neuroscience*, 6, 14.
- STAMBOLIC, V. & WOODGETT, J. R. 2006. Functional distinctions of protein kinase B/Akt isoforms defined by their influence on cell migration. *Trends Cell Biol*, 16, 461-6.
- STEIN, L. & WISE, C. D. 1971. Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. *Science*, 171, 1032-6.
- SULLIVAN, PF K. K., MC /NEALE 2003. Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1187-1192.
- TAN, H. Y., NICODEMUS, K. K., CHEN, Q., LI, Z., BROOKE, J. K., HONEA, R., KOLACHANA, B. S., STRAUB, R. E., MEYER-LINDENBERG, A., SEI, Y., MATTAY, V. S., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. 2008. Genetic variation in AKT1 is linked to dopamine-associated prefrontal cortical structure and function in humans. *J Clin Invest*, 118, 2200-8.
- TANDON, R., GAEBEL, W., BARCH, D. M., BUSTILLO, J., GUR, R. E., HECKERS, S., MALASPINA, D., OWEN, M. J., SCHULTZ, S., TSUANG, M., VAN OS, J. & CARPENTER, W. 2013. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*, 150, 3-10.
- TARRIER, N. 2008. *Schizophrenia and other psychotic disorders*, New York, The Guilford Press.
- TARRIER, N., YUSUPOFF, L., KINNEY, C., MCCARTHY, E., GLEDHILL, A., HADDOCK, G. & MORRIS, J. 1998. Randomised controlled trial of intensive cognitive behaviour therapy for patients with chronic schizophrenia. *BMJ*, 317, 303-7.
- THISLTON, D. L., VLADIMIROV, V. I., KUO, P. H., MCCLAY, J., WORMLEY, B., FANOUS, A., O'NEILL, F. A., WALSH, D., VAN DEN OORD, E. J., KENDLER, K. S. & RILEY, B. P. 2008. AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biol Psychiatry*, 63, 449-57.
- TSUANG, M. T., STONE, W. S. & FARAONE, S. V. 1999. Schizophrenia: a review of genetic studies. *Harv Rev Psychiatry*, 7, 185-207.
- VANCAMPFORT, D., STUBBS, B., MITCHELL, A. J., DE HERT, M., WAMPERS, M., WARD, P. B., ROSENBAUM, S. & CORRELL, C. U. 2015. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar

- disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14, 339-47.
- WAKADE, C. G., MAHADIK, S. P., WALLER, J. L. & CHIU, F. C. 2002. Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res*, 69, 72-9.
- WEEKS, K. R., DWYER, D. S. & AAMODT, E. J. 2010. Antipsychotic drugs activate the C. elegans akt pathway via the DAF-2 insulin/IGF-1 receptor. *ACS Chem Neurosci*, 1, 463-73.
- WHO. 2018. *Information Sheet, Premature death among people with severe mental disorders* [Online]. [Accessed 6/6/2018].
- WILLIAMS, H. J., OWEN, M. J. & O'DONOVAN, M. C. 2007. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull*, 33, 635-41.
- WU, E. Q., SHI, L., BIRNBAUM, H., HUDSON, T. & KESSLER, R. 2006. Annual prevalence of diagnosed schizophrenia in the USA: a claims data analysis approach. *Psychol Med*, 36, 1535-40.
- YACH, D., STUCKLER, D. & BROWNELL, K. D. 2006. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*, 12, 62-6.
- YC LIU, C. H., PL WU, YC CHANG, CH HUANG, HY LANE 2009. Lack of association between AKT1 variances versus clinical manifestations and social function in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 937-943.
- YU, H., LITTLEWOOD, T. & BENNETT, M. 2015. Akt isoforms in vascular disease. *Vascul Pharmacol*, 71, 57-64.
- ZHANG, T., SHI, Z., WANG, Y., WANG, L., ZHANG, B., CHEN, G., WAN, Q. & CHEN, L. 2018. Akt3 deletion in mice impairs spatial cognition and hippocampal CA1 long long-term potentiation through downregulation of mTOR. *Acta Physiol (Oxf)*, e13167.
- ZHENG, H., LOH, H. H. & LAW, P. Y. 2010. Agonist-selective signaling of G protein-coupled receptor: mechanisms and implications. *IUBMB Life*, 62, 112-9.