Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

«Ατομική απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, Γενετικοί και Επιγενετικοί παράγοντες»

Θεοδωρίδου Ντανιέλα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Σύρρου Μαρίκα

Ιωάννινα 2019

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες»

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

«Ατομική απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, Γενετικοί και Επιγενετικοί παράγοντες»

Θεοδωρίδου Ντανιέλα

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Σύρρου Μαρίκα

Ιωάννινα 2019

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

Ονοματεπώνυμο: *Θεοδωρίδου Ντανιέλα*

Τίτλος Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης:
«Ατομική απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, Γενετικοί και Επιγενετικοί παράγοντες»

Ημερομηνία Παρουσίασης: 14/10/2019

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: *Σύρρου Μαρίκα – Καθηγήτρια Γενικής Βιολογίας/Ιατρικής Γενετικής*

Εξεταστική Επιτροπή:

Σύρρου Μαρίκα – Καθηγήτρια Γενικής Βιολογίας/Ιατρικής Γενετικής

Λεονταρίτης Γεώργιος – Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας

Μπατιστάτου Άννα – Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Η διπλωματική αυτή εργασία αποτελεί μια βιβλιογραφική ανασκόπηση στα πλαίσια του προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βασικών Βιοϊατρικών Επιστημών» του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Η εργασία αυτή περιλαμβάνει μια περιγραφή της «Υπόθεσης του Στρες» ως ένα πιθανό μοντέλο στην εμφάνιση του Πρώτου Ψυχωτικού Επεισοδίου. Αναλύεται η επίδραση του γενετικού και επιγενετικού υποβάθρου, που εμπλέκεται στην απόκριση στα στρεσογόνα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και στην επαναφορά του οργανισμού στην ομοιόσταση. Ακολουθεί μια σύντομη ιστορική αναδρομή γύρω από την περιγραφή της νόσου και τις πρώιμες θεραπευτικές μεθόδους, την πιθανή επιγενετική δράση ορισμένων αντιψυχωτικών φαρμάκων σε συνδυασμό με την ιδιαιτερότητα της ατομικής απόκρισης και την αναγκαιότητα χαρακτηρισμού υποομάδων ατόμων με διάγνωση της νόσου, με σκοπό τη βελτιστοποίηση της απόκρισης στη θεραπεία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την τριμελή εξεταστική επιτροπή, συγκεκριμένα την Καθηγήτρια Γενικής Βιολογίας/Ιατρικής Γενετικής κ. Σύρρου Μαρίκα, την Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας κ. Μπατιστάτου Άννα και τον Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Λεονταρίτη Γιώργο για τα σχόλια, τις διορθώσεις και την υποστήριξη κατά τη συγγραφή της εργασίας αυτής. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Πετρίκη Πέτρο για τα πολύτιμα σχόλια και τις διορθώσεις του.

Περιεχόμενα

Εισαγωγή 9

Σκοπός 9

Κεφάλαιο 1: Βιολογικό υπόβαθρο, στρες και εμφάνιση ψύχωσης 11

Η επιρροή του περιβάλλοντος στους φαινοτύπους ψυχικής υγείας 13

Η υπόθεση του στρες ως πιθανός συμπαράγοντας στην εμφάνιση ψύχωσης 15

Επίδραση των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στη συμπεριφορά και την ψυχική υγεία-επιγενετικοί μηχανισμοί 17

Νευροενδοκρινική απόκριση στο στρες 21

Αμυγδαλή: η εγκεφαλική δομή που σχετίζεται άμεσα με το συναίσθημα 24

Ιππόκαμπος: δομή με έμμεσο ρόλο στο συναίσθημα 25

Λειτουργία αμυγδαλής και ιπποκάμπου στο στρες 26

Κεφάλαιο 2: Γονίδια που διαμεσολαβούν και σχετίζονται με την απόκριση στο στρες 28

NR3C1, NR3C2 (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1, Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2) 28

TSC22D3-GILZ (Glucocorticoid-induced leucine zipper) 30

FKBP5 (FK506 binding protein 5) 31

SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4) 34

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) 35

DRD1 (Dopamine Receptor D1) 37

Αλληλεπιδράσεις μορίων που σχετίζονται με την απόκριση στο στρες, δημιουργία επιγενετικής μνήμης και πιθανότητα προδιάθεσης 39

Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη σχιζοφρένεια 40

Ιστορική Αναδρομή 40

Αντιψυχωτικά Φάρμακα: Πρώτης Γενιάς (Τυπικά) και Δεύτερης Γενιάς (Άτυπα) 43

Επιγενετική δράση αντιψυχωτικών φαρμάκων 45

Ενδοφαινότυπος-Εξατομικευμένη Θεραπεία-Προοπτικές 47

Περίληψη 49

Abstract 49

Βιβλιογραφία 50

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μια πολυπαραγοντική νευροψυχιατρική διαταραχή, η οποία πιθανά εκκινεί πριν τη γέννηση, αλλά εκδηλώνεται κατά την όψιμη εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή. Από την εμφάνισή της κι έπειτα, οι επιπτώσεις της στην καθημερινή ζωή του ατόμου μπορεί να είναι καταστροφικές, καθώς επηρεάζουν την ικανότητα σκέψης, τη συμπεριφορά, τη βούληση, τη μνήμη και τις κοινωνικές συναναστροφές, γενικά την ολότητα του «εαυτού». Το βιολογικό υπόβαθρο της σχιζοφρένειας είναι αρκετά δύσκολο να προσδιοριστεί, λόγω της επίδρασης που έχει η νόσος στον ανθρώπινο εγκέφαλο και στη συμπεριφορά. Τα επιστημονικά επιτεύγματα στην έρευνα της γενετικής και των απεικονιστικών τεχνικών, συμβάλλουν όλο και περισσότερο στην διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Η κλινική θεραπεία της σχιζοφρένειας βασίζεται κυρίως σε δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά, με στόχο την εξομάλυνση των θετικών συμπτωμάτων, χωρίς όμως να υπάρχει βελτίωση στα αρνητικά και γνωσιακά συμπτώματα της νόσου, κατόπιν θεραπείας. Η καινοτομία στη θεραπεία της σχιζοφρένειας επήλθε με την εφαρμογή των αντιψυχωτικών πρώτης γενιάς, ανταγωνιστών των υποδοχέων ντοπαμίνης. Η δράση τους αυτή αποτέλεσε τη βάση για τη μελέτη των αιτιολογικών παραγόντων εμφάνισης σχιζοφρένειας. Η ερευνητική πρόοδος γύρω από τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, έχει μόλις αρχίσει να επεκτείνεται στους πιθανούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ψυχοπαθολογία της νόσου, μελετώντας το γενετικό και πιθανό επιγενετικό τους υπόβαθρο. Καθώς δεν υπάρχει σαφής βιολογικός μηχανισμός γύρω από την εμφάνιση των συμπτωμάτων και τη θεραπεία, αλλά η πιθανότητα εμφάνισης της ασθένειας εξαρτάται από την αλληλεπίδραση γενετικού υποβάθρου και ατομικού περιβάλλοντος κρίνεται απαραίτητος ο καλός χαρακτηρισμός των ασθενών σε επίπεδο βαθύτερο της εμφανούς κλινικής εικόνας. Συγκεκριμένα, η μελέτη πολύ καλά χαρακτηρισμένων υποομάδων ασθενών βάσει των γνωσιακών συμπτωμάτων, του οικογενειακού τους περιβάλλοντος, των δημογραφικών τους χαρακτηριστικών και την απόκριση στη θεραπεία, θα μπορούσε να αποτελέσει ένα πρώτο βήμα στον εντοπισμό και τη μελέτη ιδιαίτερων δεικτών, χαρακτηριστικών κάθε ομάδας αλλά και στην εφαρμογή μιας καταλληλότερης, εξατομικευμένης θεραπείας με σκοπό την ύφεση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση του τρόπου ζωής των ατόμων.

Σκοπός

Σκοπός της βιβλιογραφικής αυτής εργασίας είναι η διερεύνηση της αλληλεπίδρασης του ατομικού γενετικού υποβάθρου, σε συνδυασμό με την επιγενετική ρύθμιση στην πιθανότητα εμφάνισης του Πρώτου Ψυχωτικού Επεισοδίου. Τα στρεσογόνα περιβαλλοντικά ερεθίσματα εντυπώνονται στο επιγενετικό προφίλ κάθε ατόμου και σε συνδυασμό με το γενετικό υπόβαθρο, θα μπορούσαν να συμμετέχουν στην εμφάνιση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων της νόσου, ρυθμίζοντας τη γονιδιακή έκφραση, την απόκριση στο στρες και την επαναφορά του οργανισμού στην ομοιόσταση. Η εμφάνιση ενός Πρώτου Ψυχωτικού Επεισοδίου είναι πολυπαραγοντική και μπορεί να συσχετίζεται με την πρώιμη ανάπτυξη του ατόμου, την έκθεση σε αντίξοα περιβάλλοντα, την κληρονομικότητα αλλά και την

αλληλεπίδραση των προαναφερθέντων παραγόντων. Το στρες έχει ενοχοποιηθεί ως ένας ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών και για το λόγο αυτό, στην παρούσα εργασία θα γίνει αναφορά σε γονίδια που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σχετίζονται με την απόκριση του οργανισμού στο στρες καθώς και σε γονίδια που φαίνεται να επηρεάζουν τη φαρμακευτική απόκριση των ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο. Τέλος, θα γίνει αναφορά στην εξατομικευμένη φαρμακευτική απόκριση ασθενών με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο.

Κεφάλαιο 1: Βιολογικό υπόβαθρο, στρες και εμφάνιση ψύχωσης

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μία χρόνια νευροψυχιατρική διαταραχή και προσβάλλει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού, δηλαδή περισσότερους από 21 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως (World Health Organization, WHO). Αποτελεί τη βαρύτερη ψυχιατρική νόσο και η έναρξή της είναι οξεία και θεαματική ή βραδεία με προϊούσα πορεία. Τα θετικά συμπτώματα, που υπερέχουν στην οξεία έναρξη της νόσου, περιλαμβάνουν ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες, ενώ τα αρνητικά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν την άμβλυνση του συναισθήματος, την μείωση της βούλησης, την έκπτωση της λειτουργικότητας και τη μείωση του αυθόρμητου λόγου, υπερτερούν κατά τη βραδεία έναρξη και μετά την ύφεση των θετικών συμπτωμάτων. Τα γνωσιακά συμπτώματα αφορούν δυσχέρειες στην επεξεργασία των πληροφοριών, την συγκέντρωση, την προσοχή και τις επιτελικές λειτουργίες. Η διάγνωση της σχιζοφρένειας τίθεται, σύμφωνα με το DSM-5, μετά την παρέλευση χρονικού διαστήματος έξι μηνών με ενεργό συμπτωματολογία (θετική ή/και αρνητική). Για μεγάλο διάστημα πριν από την εμφάνιση των πρώτων θετικών συμπτωμάτων (Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, First Episode in Psychosis, FEP), το άτομο μπορεί να εμφανίζει ήπιες γνωσιακές διαταραχές. Η αναλογία αντρών και γυναικών που νοσούν από σχιζοφρένεια είναι 1:1, με τις γυναίκες όμως να εμφανίζουν έναρξη της νόσου σε ελαφρά μεγαλύτερη ηλικία και να έχουν καλύτερη πορεία και πρόγνωση [1]. Η θεραπευτική διαχείριση της σχιζοφρένειας περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή και ψυχοκοινωνική υποστήριξη. Παρόλα αυτά, λόγω της απώλειας επίγνωσης του προβλήματος υγείας τους, ένας μεγάλος αριθμός ασθενών δεν λαμβάνει την απαραίτητη θεραπεία. Μέτρα πρόληψης και διαχείρισης της κατάστασης αποτελούν η ειδική εκπαίδευση του προσωπικού υγείας, η υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους σε συνδυασμό με τη σωστή πληροφόρηση καθώς και η ενημέρωση και ευαισθητοποίση του ευρέως κοινού για την ελάττωση του στίγματος και της στοχοποίησης των ευπαθών ομάδων (WHO).

Η αλληλεπίδραση του κοινωνικού περιβάλλοντος, των ψυχολογικών χαρακτηριστικών, του γενετικού υποβάθρου, της ρύθμισης της έκφρασης των γονιδίων (επιγενετική) καθώς και της αρχιτεκτονικής του γονιδιώματος, αποτελούν παράγοντες αλληλεπίδρασης για την ευημερία αλλά και την πιθανή εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών σε κάθε άτομο. Η μεγάλη πρόκληση της επιστημονικής έρευνας γύρω από την εμφάνιση της σχιζοφρένειας είναι ο εντοπισμός και η κατανόηση των παραγόντων αυτών αλλά και του μηχανισμού αλληλεπίδρασής τους στην αιτιοπαθολογία της νόσου. Για τη βέλτιστη πρόληψη και θεραπεία, θα έπρεπε να λαμβάνονται υπόψιν οι ατομικές διαφορές σε γενετικό, επιγενετικό και περιβαλλοντικό επίπεδο ώστε η αποκατάσταση του ατόμου να είναι όσο το δυνατόν καλύτερη. Κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, κοινωνικοί παράγοντες όπως η ανεργία, οι συνθήκες οικονομικής εξαθλίωσης, το αντίξοο εργασιακό περιβάλλον και ο διαπροσωπικός εκφοβισμός (bullying), αποτελούν παράγοντες της καθημερινής ζωής που επιβαρύνουν την ψυχική υγεία [2]. Η ύπαρξη κοινωνικών προγραμμάτων και προγραμμάτων ψυχολογικής υποστήριξης που οργανώνονται από ειδικούς ψυχικής υγείας μπορούν να βοηθήσουν τις πληθυσμιακές ομάδες που εκτείθενται σε στρεσσογόνα περιβάλλοντα. Παρόλα αυτά στο αποτέλεσμα που μπορεί να έχει η ψυχολογική υποστήριξη είναι πιθανό να συμβάλλουν και βιολογικές παράμετροι, χαρακτηριστικές κάθε ατόμου, όπως το γενετικό του υπόβαθρο ή το επιγενετικό του προφίλ.

Υπάρχουν όλο και περισσότερες ενδείξεις που υποστηρίζουν την αλληλεπίδραση μη-γενετικών/περιβαλλοντικών παραγόντων με τη ρύθμιση της έκφρασης γονιδίων, περιλαμβανομένης της διατροφής, της μητρικής φροντίδας/συμπεριφοράς, του ψυχοκοινωνικού στρες καθώς και των αντίξοων συνθηκών κατά τη νεαρή ηλικία, υποδηλώνοντας πως το περιβάλλον παίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου, από το επίπεδο των μεταβολιτών ενός κυττάρου έως τη δημιουργία των συνάψεων [3, 4]. Οι μοριακές επιγενετικές τροποποιήσεις που συμβαίνουν στο DNA, μπορούν να εξηγήσουν τον τρόπο με τον οποίο οι περιβαλλοντικοί παράγοντες εντυπώνονται στο γενετικό υλικό, επηρεάζοντας το φαινότυπο και την ποικιλλομορφία μεταξύ διαφορετικών ατόμων, αλλά και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές στιγμές της ζωής του. Η πολύπλοκη οργάνωση του εγκεφάλου δεν αποτελεί μονάχα αποτέλεσμα της έκφρασης γονιδίων αλλά επηρεάζεται επίσης από τη δημιουργία, εγκαθίδρυση και ενδυνάμωση των υπαρχουσών συνάψεων λόγω της αλληλεπίδρασης του ατόμου με το περιβάλλον, είτε αυτό είναι κοινωνικό, ψυχολογικό είτε πολιτισμικό. Ομοίως, η ομοιόσταση, περιλαμβανομένης της σύνθετης αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών που εκφράζονται ειδικά σε κάθε τύπο κυττάρου, καθώς και το σύνολο των μεταβολικών μονοπατιών μπορεί να επηρεάζονται επιγενετικά, με αποτέλεσμα μεταβολές στη λειτουργία τους. Οι επιγενετικοί αυτοί μηχανισμοί φαίνεται να έχουν μεγάλη εξελικτική σημασία, επιτρέποντας στους οργανισμούς να προσαρμόζονται στις περιβαλλοντικές συνθήκες, ρυθμίζοντας την έκφραση των γονιδίων τους ανάλογα με τις εκάστοτε ανάγκες του οργανισμού, την ωρίμανση του εγκεφάλου και των λειτουργιών του καθώς και τη μεταβολική απόκριση στα εξωτερικά ερεθίσματα από την πρώιμη ακόμη, μεταγεννητική περίοδο [5]. Το χαρακτηριστικό των επιγενετικών τροποποιήσεων, σε αντίθεση με τις γενετικές μεταλλάξεις, είναι η αντιστρεψιμότητά τους, φαινόμενο το οποίο μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο, όχι μόνο αναφορικά με τα αντιψυχωτικά φάρμακα αλλά και σχετικά με την έκθεση σε αντίξοα ή ευχάριστα περιβάλλοντα τα οποία φαίνεται να επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη ρύθμιση της μεταγραφής των γονιδίων, συνεπώς και τη μεταβολική απόκριση του οργανισμού [6, 7].

Η ψυχική υγεία αποτελεί έναν γενικό όρο που περιλαμβάνει έννοιες όπως η συναισθηματική, η ψυχολογική και η κοινωνική ευημερία και παίζει καθοριστικό ρόλο στον τρόπο με τον οποίο κάθε άτομο αντιμετωπίζει την καθημερινή ζωή και τα προβλήματά της. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 27% του ενήλικου πληθυσμού (ηλικίες 18-65) σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης έχει βιώσει τουλάχιστον μία νευροψυχιατρική διαταραχή στη ζωή του, όπως ψύχωση, κατάθλιψη, άγχος και διατροφικές διαταραχές. Φυσικά, τα πληθυσμιακά αυτά μεγέθη είναι πιθανό να μην περιλαμβάνουν ολόκληρο το φάσμα των νευροψυχιατρικών διαταραχών καθώς και άτομα άνω των 65 ετών, μία ομάδα υψηλού κινδύνου (World Health Organization, Europe, Data and Resources). Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν την αύξηση εμφάνισης αγχωδών διαταραχών σε παιδιά μικρής ηλικίας, μερικά εκ των οποίων έχουν λάβει θεραπεία κατά την προσχολική ηλικία [8, 9]. Οι ψυχικές διαταραχές αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενειών που πλήττουν τον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (World Health Organization. Global Health Estimates 2000-2015, Disease Burden). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με κατάθλιψη στην Ευρώπη, δεν λαμβάνουν επαρκή θεραπεία [10]. Αν και τα αντιψυχωτικά φάρμακα έχουν αποδειχθεί ιδιαιτέρως αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας δεν είναι το ίδιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των αρνητικών και γνωσιακών συμπτωμάτων, που έχουν ως συνέπεια τη χρονιότητα της νόσου και τη χαμηλή λειτουργικότητα, με μόνο το 15% των ασθενών με

πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο να έχει πλήρη αποκατάσταση της λειτουργικότητάς του [11, 12]. Τα παραπάνω δεδομένα συνηγορούν στην αναγκαιότητα έρευνας γύρω από την ψυχοπαθολογία της σχιζοφρένειας και στη δημιουργία μοντέλων που περιγράφουν και διερευνούν το γενετικό υπόβαθρο, τη γονιδιακή ρύθμιση μέσω επιγενετικών μηχανισμών και την απορρύθμιση ενδοκρινικών μονοπατιών. Παρόλα αυτά, μέχρι στιγμής κανένα από τα υπάρχοντα μοντέλα δεν έχει καταφέρει να περιγράψει και να εξηγήσει τη φαινοτυπική ποικιλομορφία της σχιζοφρένειας ούτε και την ατομική απόκριση στη φαρμακευτική αγωγή [13]. Φαίνεται πως η τυποποιημένη χορήγηση θεραπείας σε διαταραχές όπως η ψύχωση, δεν επαρκεί για την ύφεση των συμπτωμάτων, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις η ελάχιστη δοσολογία σε συνδυασμό με τον περιορισμό στο χρόνο χορήγησης θεραπείας φαίνεται να συσχετίζονται με καλύτερα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα [14-16]. Ομοίως, παρόλο που το γενετικό υπόβαθρο έχει δειχθεί να επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης της σχιζοφρένειας, δεν αποτελεί αποκλειστική αιτία εμφάνισης, καθώς πρόκειται για μια πολυπαραγοντική διαταραχή στην οποία συμβάλλουν αλληλεπιδράσεις από το περιβάλλον και το γενετικό υπόβαθρο ταυτόχρονα [17].

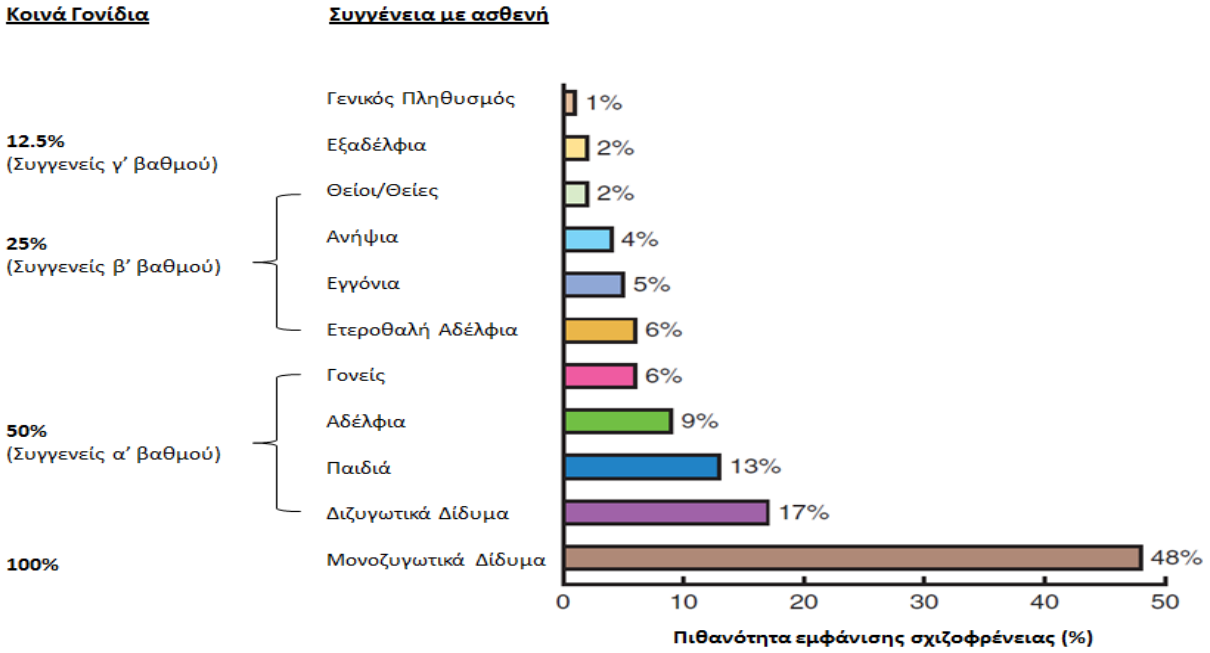
Η διάγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση των ψυχικών διαταραχών βασίζονται αποκλειστικά στα συμπτώματα. Οι αιτίες, οι πιθανοί ενδοφαινότυποι του φάσματος της νόσου, καθώς και το βασικό βιολογικό υπόβαθρό της παραμένουν κατά μείζονα λόγο άγνωστα. Άλλωστε η διπολική διαταραχή, η διαταραχή μετατραυματικού στρες (Post-traumatic Stress Disorder, PTSD) και η κατάθλιψη είναι πιθανό να προκαλούνται από όμοιους σε μεγάλο βαθμό βιολογικούς μηχανισμούς. Εκτός αυτού, η ικανότητα προσαρμογής του ατόμου στις περιβαλλοντικές διακυμάνσεις φαίνεται να συσχετίζεται με την ψυχική υγεία, ενώ πολλές εξελικτικές προσεγγίσεις προτείνουν πως ορισμένες ψυχικές διαταραχές εν τέλει αντικατοπτρίζουν την προσπάθεια προσαρμογής σε αντίξοα περιβάλλοντα και καταστάσεις [18-21].

Η επιρροή του περιβάλλοντος στους φαινοτύπους ψυχικής υγείας

Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα φαίνεται να συσχετίζονται ισχυρά με τους διάφορους φαινοτύπους που παρατηρούνται σε νευροψυχιατρικές διαταραχές. Ο τύπος του ερεθίσματος μπορεί να λειτουργήσει μέσω διαφορετικών επιγενετικών, μεταβολικών και νευρωνικών μονοπατιών αναλόγως του αναπτυξιακού σταδίου και του γενετικού υποβάθρου, οδηγώντας στην εμφάνιση διαφορετικού φαινοτύπου [22-27]. Το γενετικό υπόβαθρο μπορεί επίσης να επηρεάζει την ατομική απόκριση στα περιβαλλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα και να συμβάλλει στην ευαισθησία ή στην προσαρμογή σε αυτά. Μια εναλλακτική προσέγγιση περιγράφει το γενετικό υπόβαθρο ως έναν παράγοντα που επηρεάζει τη συμπεριφορά, με αποτέλεσμα την επιλογή ή απόρριψη του περιβάλλοντος από το άτομο, καθορίζοντας έτσι την πιθανότητα έκθεσης κάθε ατόμου σε αντίξοο, στρεσογόνο ή ευχάριστο περιβάλλον [28]. Οι προσωπικές ή οικογενειακές εμπειρίες είναι πιθανό να πυροδοτήσουν μια σειρά αντιδράσεων του οργανισμού προς όφελος (προσαρμογή) ή εις βάρος (κινδυνος εμφάνισης ασθένειας) αυτού [29]. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται να μπορούν από τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης, να επηρεάσουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου [30, 31], την νευροενδοκρινική απόκριση [32] και το ανοσοποιητικό σύστημα συμβάλλοντας μακροπρόθεσμα στην ατομική ευημερία [33]. Με τη σειρά τους, οι διάφορες μορφές γνωστικής και συναισθηματικής επεξεργασίας των εξωτερικών ερεθισμάτων,

που προκύπτουν από την πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών συστημάτων του οργανισμού, μπορεί να επηρεάσουν την επιλογή του κατάλληλου περιβάλλοντος διαβίωσης του οργανισμού καθώς και τον τρόπο με τον οποίο η πληροφορία (ερέθισμα) γίνεται αντιληπτή από κάθε άτομο [5]. Στο παραπάνω πλαίσιο έρευνας, σε μελέτες παιδιών σε προσχολική ηλικία, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ ατόμων από χαμηλά οικονομικά περιβάλλοντα με την επιλεκτική τους προσοχή (selective memory) [34, 35]. Επιπλέον, η επιλεκτική προσοχή των παιδιών αυτών σε συνδυασμό με την επεξεργασία του ερεθίσματος συσχετίστηκε με την πολυμορφική περιοχή του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης 5-HTTLPR [36]. Είναι απαραίτητο σε οποιαδήποτε περίπτωση, να ληφθεί υπόψιν πως αυτές οι συσχετίσεις δεν αποτελούν την αιτία εμφάνισης της διαταραχής. Οι περιβαλλοντικές επιρροές, ενώ θα ήταν πιθανότερο να συντελούν στη δημιουργία ενός φαινοτύπου όταν πρόκειται για έκθεση σε αντίξοα ερεθίσματα, είναι εξίσου πιθανό να έχουν συσσωρευτική επίδραση. Επίσης, σημαντικό ρόλο παίζει και η περίοδος της νευρωνικής πλαστικότητας του εγκεφάλου και για το λόγο αυτό, η προγεννητική και μεταγεννητική ηλικία θεωρούνται εξαιρετικά σημαντικές περίοδοι, έως καθοριστικές για τη μελλοντική υγεία [37]. Διαφορετικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση αναλόγως του αναπτυξιακού σταδίου του οργανισμού, καθώς η περίοδος αυξημένης πλαστικότητας του εγκεφάλου μπορεί να αφορά περιόδους με εύρος από την προγεννητική ηλικία έως και τα πρώτα έτη της ενήλικης ζωής. Τέλος, τα ατομικά χαρακτηριστικά ή οι προηγούμενες εμπειρίες μπορεί να συμβάλλουν με τη σειρά τους στην προσαρμογή ή την ευαισθησία στα διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα [5].

Η αιτιολογία της εμφάνισης της σχιζοφρένειας δεν είναι εξακριβωμένη, αλλά όλο και περισσότερες μελέτες ενισχύουν την υπόθεση πως παρά την αυξημένη κληρονομησιμότητά της, σημαντικό ρόλο παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που βιώνει κάθε άτομο. Η κληρονομησιμότητα της σχιζοφρένειας ανέρχεται σε ποσοστά περί το 50% σε μονοζυγώτες διδύμους, σύμφωνα με μελέτες οικογενειών [38, 39].



Εικόνα 1: Πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας και ενδεικτικά ποσοστά κληρονομησιμότητας [40, 41].

Συμπληρωματικά, ενώ το γενετικό προφίλ ενός ατόμου μπορεί να προσδίδει ισχυρή προδιάθεση για τη διαταραχή, η εμφάνισή της δεν έχει πλήρη διεισδυτικότητα [42]. Σε αυτό μπορεί να συμβάλλουν είτε επιβαρύνοντας το φαινότυπο είτε λειτουργώντας προστατευτικά, οι περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα εντυπώνονται στο επιγενετικό προφίλ του ατόμου με τη μορφή τροποιήσεων, οι οποίες δεν μεταβάλλουν την αλληλουχία βάσεων του DNA αλλά επηρεάζουν τη μεταγραφική του ρύθμιση. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, μεθυλιώσεις υποκινητών και επιγενετικές τροποποιήσεις της χρωματίνης [43]. Τα ψυχωτικά συμπτώματα, τυπικά εμφανίζονται προς το τέλος της εφηβείας ή κατά τα πρώτα χρόνια της ενηλικίωσης [44] και πολύ συχνά το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο μπορεί να συνδεθεί με έναν στρεσογόνο περιβαλλοντικό παράγοντα [45-47]. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ισχυρά στρεσογόνα ερεθίσματα ενισχύει την απόκριση στο στρες, προδιαθέτοντας το άτομο σε αντίστοιχες, έντονες νευροενδοκρινολογικές αποκρίσεις μετέπειτα στη ζωή του, ανεξαρτήτως της έντασης του στρεσογόνου ερεθίσματος [48-50]. Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν πως η εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών περιλαμβάνει μία οξεία ενδοκρινολογική απόκριση στο στρες. Ταυτόχρονα φαίνεται πως η έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα κατά την περιγεννητική περίοδο (ενδομήτρια ανάπτυξη, νεογνική ηλικία) επηρεάζει την πλαστικότητα του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου μέσω μεταβολών που εμμένουν στην ενήλικη ζωή, ρυθμίζοντας την απόκριση στο στρες [50]. Συγκεκριμένα νευρωνικά μονοπάτια, που ίσως έχουν δομηθεί κατόπιν υπερβολικής πλαστικότητας κατά τη νεαρή ανάπτυξη των νευρώνων, και μετά από έκθεση σε ισχυρούς στρεσογόνους παράγοντες, είναι πιθανό να προδιαθέτουν στην ενίσχυση της συναπτικής δραστικότητας των νευρωνικών δικτύων και να επηρεάζουν την ψυχοπαθολογία νόσων όπως η σχιζοφρένεια [51]. Για να είναι δυνατός ο προσδιορισμός της επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων όπως τα στρεσογόνα ερεθίσματα κατά τη νεαρή ηλικία, οι οικογενειακές σχέσεις και οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες στη ανάπτυξη του εγκεφάλου και την ψυχική υγεία, θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν εκτός από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, τα οποία εντυπώνονται στο γονιδίωμα με τη μορφή επιγενετικών τροποποιήσεων, το γενετικό υπόβαθρο κάθε ατόμου καθώς και χαρακτηριστικά που σχετίζονται εξίσου με τη λειτουργία του εγκεφάλου αλλά και την έκφραση των γονιδίων [5, 52]. Μια προσέγγιση για τον αρτιότερο χαρακτηρισμό υποομάδων ασθενών με σχιζοφρένεια, είναι ο προσδιορισμός πιθανών ενδοφαινοτύπων. Ενδοφαινότυπο για μια υποομάδα ασθενών, μπορούν να αποτελέσουν ευρήματα σε γενετικό επίπεδο που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της νόσου, σκορ από γνωσιακές δοκιμασίες καθώς και ευρήματα σε απεικονιστικές τεχνικές. Φυσικά, τα ευρήματα αυτά μπορούν να χαρακτηρίζουν σε διαφορετικό βαθμό, άτομα του γενικού πληθυσμού τα οποία δεν έχουν διαγνωστεί με την ασθένεια, καθώς και τους ίδιους τους ασθενείς [53].

Η υπόθεση του στρες ως πιθανός συμπαράγοντας στην εμφάνιση ψύχωσης

Τις τελευταίες δεκαετίες η εμφάνιση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου αντιμετωπίζεται όλο και περισσότερο ως μια προοδευτική κατάσταση με αποτέλεσμα τη χρόνια νόσο, η οποία τυπικά εμφανίζεται κατά την όψιμη εφηβεία και μπορεί να έχει μεταπτώσεις από τη μια κατάσταση στην άλλη.

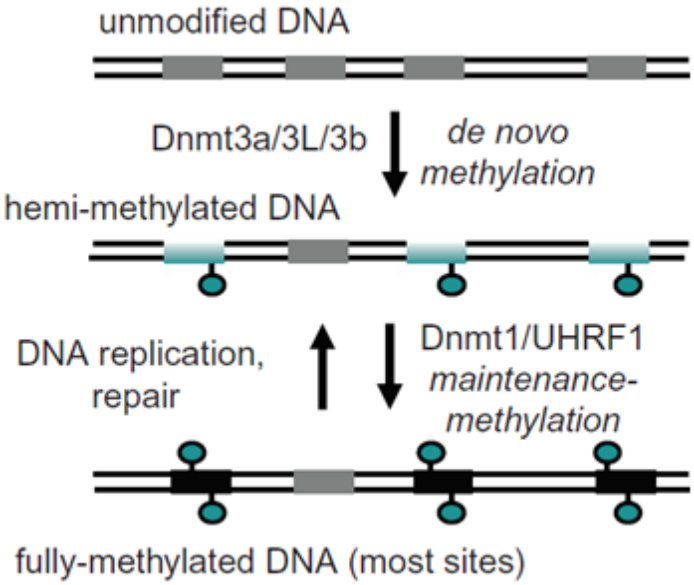
Συγκεκριμένα, τα στάδια εμφάνισης της σχιζοφρένειας μπορούν να είναι η πρώιμη ευπάθεια (early vulnerability), η ψυχολογική-νοητική κατάσταση ατόμων σε μεγάλο κίνδυνο για εμφάνιση νόσου (at-risk mental state, ultra-high risk, UHR), το πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (First Episode in Psychosis, FEP) και η χρόνια νόσος. Η ομάδα ατόμων σε μεγάλο κίνδυνο (UHR) χαρακτηρίζεται από άτομα που εμφανίζουν πρόδρομη συμπτωματολογία, τα οποία έχουν πιθανότητες εμφάνισης (ή μη) ψύχωσης. Το 30-40% των ατόμων αυτών καταλήγουν να εμφανίσουν τη νόσο εντός 24-36 μηνών [52, 54]. Η έρευνα γύρω από τη γενετική βάση της σχιζοφρένειας έχει στο παρελθόν στραφεί γύρω από τη διερεύνηση γονιδίων-στόχων όπως τα *DISC1* και *DISC2* (Disrupted in Schizophrenia), τα οποία φαίνεται να έχουν διαταραχθεί σε ασθενείς. Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις σε πολυμορφισμούς του ενός νουκλεοτιδίου (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) στο *DISC1* φαίνεται να επηρεάζουν τη δομή και λειτουργία του ιπποκάμπου, αυξάνοντας την πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας [55]. Οι πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) αποτελούν τον συνηθέστερο τύπο γενετικής ποικιλλομορφίας μεταξύ ατόμων. Κάθε SNP αντιπροσωπεύει την αλλαγή μιας νουκλεοτιδικής βάσης στην αλληλουχία του DNA και συναντάται ανά περίπου 1000 νουκλεοτίδια, συνεπώς υπολογίζεται πως υπάρχουν τουλάχιστον 5 εκατομμύρια SNPs στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι μοναδικές ή να συναντώνται σε μεγάλο μέρος του πληθυσμού. Κατά κανόνα εδράζονται σε μη κωδικές περιοχές γονιδίων αλλά στην περίπτωση που βρίσκονται σε κωδικές ή ρυθμιστικές περιοχές γονιδίων μπορεί να επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση καθώς και τη λειτουργία της αντίστοιχης πρωτεΐνης [56]. Για το λόγο αυτό, πολλοί πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου μπορούν να συσχετιστούν με την εμφάνιση ασθενειών, καθώς και να χρησιμεύσουν ως βιοδείκτες για την έγκαιρη πρόγνωση και θεραπεία τους. Ισοζυγισμένες μετατοπίσεις (balanced translocations) λόγω θραύσεων των χρωμοσωμάτων στις περιοχές των γονιδίων αυτών έχουν παρατηρηθεί σε οικογένειες με ιστορικό σχιζοφρένειας και χρωμοσωμικής ανακατάταξης [57]. Πρόσφατες μελέτες συσχέτισης γονιδιώματος (Genome-wide association studies, GWAS) αποδεικνύουν πως η φύση της νόσου είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει πληθώρα γονιδίων, η δράση των οποίων ρυθμίζεται από περιβαλλοντικά ερεθίσματα [58]. Συγκεκριμένα, δύο πρόσφατες μελέτες ταυτοποίησαν 108 και 145 γονιδιακούς τόπους αντίστοιχα, οι οποίοι φαίνεται να συσχετίζονται με την εμφάνιση αλλά και τη θεραπεία της διαταραχής μεταξύ των οποίων και οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του υποδοχέα ντοπαμίνης, *DRD2* [59, 60]. Οι γονιδιακοί τόποι και τα σχετιζόμενα με τη νόσο γονίδια, φαίνεται να συμβάλλουν στην πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας. Η αρχιτεκτονική των γονιδιακών αυτών τόπων που κατανέμονται σε ολόκληρο το γονιδίωμα και μπορεί να περιλαμβάνουν πολυμορφισμούς του ενός νουκλεοτιδίου σε μη-κωδικές περιοχές, ενισχύουν την άποψη πως η πιθανότητα εμφάνισης της νόσου εξαρτάται από αλληλεπιδράσεις γονιδίου-περιβάλλοντος (Gene x Environment Interactions, GxE) [58, 61]. Την πιθανότητα εμφάνισης φαίνεται να επιβαρύνει η έκθεση σε στρες κατά την νεαρή ηλικία. Φαίνεται να υπάρχει μία σχέση μεταξύ επαναλαμβανόμενης έκθεσης σε στρες, τραυματικές εμπειρίες (παιδική κακοποίηση) και αύξησης της πιθανότητας εμφάνισης ψύχωσης [62-65]. Ένα στα τρία περιστατικά ψυχωτικού επεισοδίου φαίνεται να συμβαίνουν και λόγω ψυχολογικών τραυμάτων κατά τη νεαρή ηλικία [62, 63]. Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, περιλαμβανομένων και των πρώιμων τραυματικών εμπειριών, που μπορεί να επηρεάζουν την επιγενετική ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων, μπορούν να αντιμετωπιστούν ως δυνητικά αναστρέψιμα [66, 67]. Εφόσον η έκθεση σε στρεσογόνες εμπειρίες κατά τη νεαρή ανάπτυξη θεωρείται πως επηρεάζει αναπτυξιακά και μοριακά μονοπάτια της γονιδιακής έκφρασης, το άτομο μπορεί να καταστεί ευάλωτο σε μελλοντικά στρεσογόνα ερεθίσματα [68-70]. Η

αυξημένη ευαισθησία στο στρες έχει συσχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων στο γενικό πληθυσμό σε 39 χώρες [71], ενώ ταυτόχρονα, η αυξημένη ευαισθησία στο στρες έχει συσχετιστεί με αυξημένη ένταση συμπτωμάτων ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο συγκριτικά με τα δείγματα ελέγχου [72]. Έχει παρατηρηθεί πως άτομα που εμφανίζουν ψυχωτικές εμπειρίες (experiences of psychosis), έχουν εκτεθεί σε κακοποίηση κατά την παιδική ηλικία, ενώ ταυτόχρονα αντιμετωπίζουν τα καθημερινά στρεσογόνα ερεθίσματα με μεγαλύτερη δυσκολία και αυξημένο συναισθηματικό φόρτο [73]. Τα παραπάνω αποτελέσματα συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης πως η έκθεση σε στρες κατά τη νεαρή ηλικία είναι πιθανό να προσδίδει στα άτομα ιδιαίτερη ευαισθησία, προδιαθέτοντάς τα στην αντιμετώπιση καθημερινών καταστάσεων ως ιδιαίτερα στρεσογόνες εμπειρίες, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να βιώσουν συμπτώματα ψυχωτικού επεισοδίου [74]. Εκτός όμως από την έκθεση σε τραυματικές εμπειρίες κατά τη νεαρή ηλικία, η εμφάνιση ενός πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου καθαυτή και η θεραπευτική παρέμβαση μπορούν να συμβάλλουν περαιτέρω ως επιβαρυντικοί στρεσογόνοι παράγοντες στην εξέλιξη της νόσου. Συγκεκριμένα, ένας αριθμός ατόμων που έχουν εμφανίσει πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο μπορεί να έχουν υποστεί επαναλαμβανόμενα τραυματικά γεγονότα και είναι πιθανό να υπόκεινται σε ακραίο περιβαλλοντικό στρες κατά τη διάρκεια της νόσου και της θεραπείας [75, 76]. Τέτοιου είδους γεγονότα είναι πιθανό να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην απόκριση στη θεραπεία και την ύφεση των συμπτωμάτων ορισμένων ασθενών [77, 78].

Επίδραση των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων στη συμπεριφορά και την ψυχική υγεία-επιγενετικοί μηχανισμοί

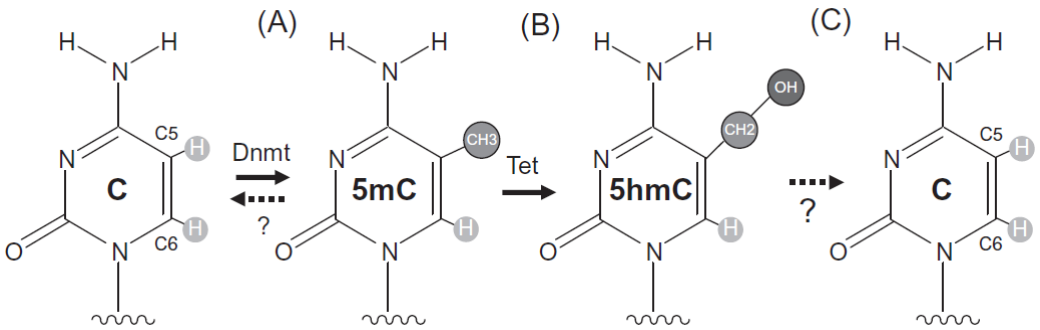
Σύμφωνα με το πρότυπο της «Αναπτυξιακής Προέλευσης Υγείας και Νόσου» (Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD) η έκθεση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα κατά τα κρίσιμα αναπτυξιακά στάδια μπορεί να συνεισφέρει σε μακροπρόθεσμες τροποποιήσεις, προγραμματίζοντας έτσι την απόκριση του οργανισμού σε βιολογικό επίπεδο [79]. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η διαβίωση σε αντίξοα περιβάλλοντα (deprived environments) κατά τα πρώιμα στάδια της ζωής, η οποία σχετίζεται με μεταβολές στη λειτουργία του συστήματος απόκρισης στο στρες καθώς και με αλλαγές στην αρχιτεκτονική του εγκεφάλου [80-82]. Τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα εντυπώνονται στο γονιδίωμα και επηρεάζουν τη γονιδιακή έκφραση μέσω της επιγενετικής ρύθμισης. Η επιγενετική ρύθμιση μπορεί να περιγραφεί μέσω διαδικασιών όπως η μεθυλίωση του DNA, οι επιγενετικές τροποποιήσεις των ιστονών (μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, ιστονικός κώδικας) και η δράση των μη-κωδικών μορίων RNA [83]. Το σύνολο των κληρονομήσιμων σημάτων που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων, χωρίς όμως να μεταβάλλουν την αλληλουχία βάσων του DNA αποτελεί το επιγονιδίωμα του οργανισμού. Το αρνητικά φορτισμένο DNA πακετάρεται με τη βοήθεια θετικά φορτισμένων πρωτεϊνών, στα νουκλεοσώματα. Κάθε νουκλεόσωμα αποτελείται από δύο τετραμερή πρωτεινών, των ιστονών H2A, H2B, H3 και H4, γύρω από τις οποίες τυλίγεται DNA μήκους περίπου 146 ζευγών βάσεων. Από κάθε νουκλεόσωμα προεξέχουν τα αμινοτελικά άκρα των ιστονών, τα οποία τροποποιούνται επιγενετικά. Τα ενδιάμεσα των νουκλεοσωμάτων τμήματα DNA, σταθεροποιούνται με τη βοήθεια των ιστονών H1. Εκτός από τη σταθεροποίηση του DNA και την οργάνωσή του στον πυρήνα του κυττάρου, η χρωματίνη αποτελεί ικρίωμα για τις πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το DNA, είτε αυτές επάγουν είτε καταστέλλουν τη μεταγραφή των γονιδίων. Συνεπώς η δυναμική φύση της χρωματίνης καθορίζει την

προσβασιμότητα των πρωτεινών στο DNA [84]. Η μεθυλίωση του DNA είναι η διαδικασία προσθήκης μεθυλομάδων (-CH_3) στο πέμπτο μόριο άνθρακα (C5) των καταλοίπων βάσεων κυτοσίνης (5mC). Κατά κύριο λόγο αυτό συμβαίνει στα δινουκλεοτίδια με αλληλουχία CpG, πληθώρα των οποίων εντοπίζονται στις νησίδες CpG (CpG islands) κοντά στις περιοχές υποκινητών γονιδίων [85]. Η μεθυλίωση του DNA καταλύεται από ειδικά ένζυμα, τις DNA μεθυλοτρανσφεράσες (DNA methyl transferases, DNMTs) και συγκεκριμένα τις Dnmt1, Dnmt3A, Dnmt3B. Οι Dnmt3A και Dnmt3B καταλύουν την εκ νέου (de novo) μεθυλίωση, ενώ οι Dnmt1 συντηρούν το πρότυπο μεθυλίωσης κατά την αντιγραφή και επιδιόρθωση των χρωμοσωμάτων [43, 86, 87].



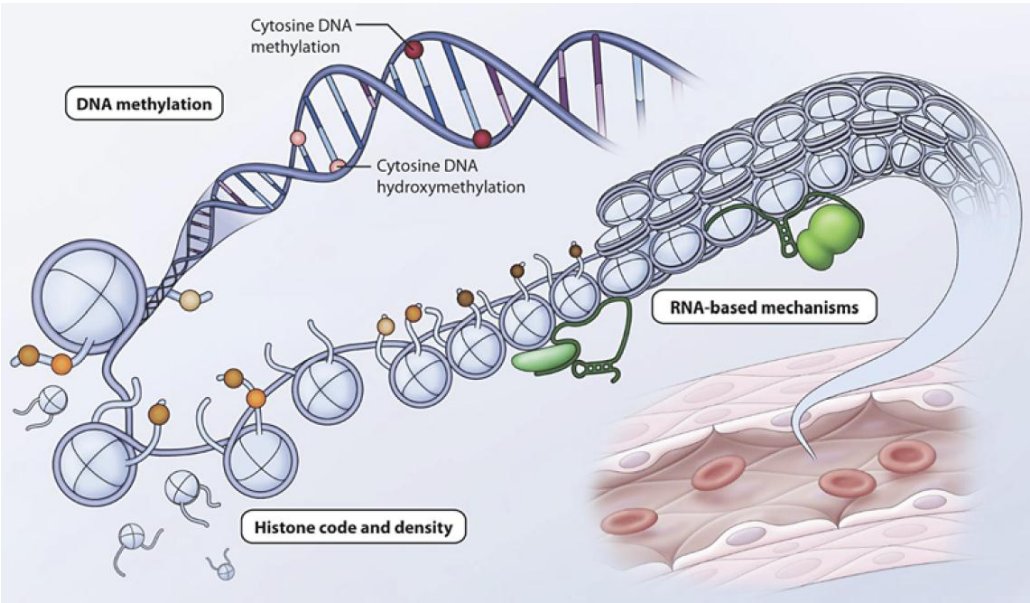
Εικόνα 2: Συντήρηση προτύπου μεθυλίωσης και de novo μεθυλίωση. Το μη-τροποποιημένο DNA (unmodified) μεθυλιώνεται εκ νέου με τη βοήθεια ενζύμων, όπως οι Dnmt3A και Dnmt3B σε περιοχές πλούσιες σε επαναλήψεις CpG (CpG Islands, νησίδες CpG). Το ημιμεθυλιωμένο DNA (hemi-methylated DNA), αντιγράφεται και επιδιορθώνεται. Τα ένζυμα Dnmt1 μεθυλιώνουν τον νεοσυντιθέμενο κλώνο [43].

Μέσω της διαδικασίας αυτής, ρυθμίζεται η ιστοειδική γονιδιακή έκφραση. Αποτελεί δυναμική, πιθανά κληρονομήσιμη μεταβολή και επηρεάζεται από τη μνήμη, τη διαδικασία της μάθησης και τις εμπειρίες κατά τη διάρκεια της ζωής [88].



Εικόνα 3: Μεθυλίωση, υδροξυμεθυλίωση και απομεθυλίωση. (A) Η προσθήκη της μεθυλομάδας καταλύεται από τα ένζυμα Dnmt, τις DNA μεθυλοτρανσφεράσες. (B) Το ενδιάμεσο προϊόν, 5-μέθυλο-κυτοσίνη (5mC) μετατρέπεται σε 5-υδρόξυ-μέθυλο-κυτοσίνη (5hmC) και (C) πιθανά απομεθυλιώνεται. Είναι ασαφές εάν η 5-υδρόξυ-μέθυλο-κυτοσίνη αποτελεί τελικό προϊόν της αντίδρασης απομεθυλίωσης ή ενδιάμεσο [43].

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις των αμινοτελικών άκρων των ιστονών, που χαρακτηρίζονται ως «ιστονικός κώδικας», αποτελούνται από πληθώρα μετά-μεταφραστικών τροποποιήσεων και περιλαμβάνουν διαδικασίες όπως η ουβικιτυλίωση, η ακετυλίωση, η μεθυλίωση και η σουμοϋλίωση των λυσινών, η φωσφορυλίωση σερινών και θρεονινών και η ακετυλίωση και μεθυλίωση αργινινών. Ο ιστονικός κώδικας επάγει τη συσπείρωση ή αποσυσπείρωση της χρωματίνης επηρεάζοντας τη γονιδιακή έκφραση [43]. Οι τροποποιήσεις των ιστονικών άκρων είναι ισχυρά δυναμικές και αντιστρέψιμες, και φαίνεται να έχουν ιδιαίτερο ρόλο σε διαδικασίες πλαστικότητας κατά την ανάπτυξη καθώς και στην έκβαση διαφόρων ασθενειών [89-92].

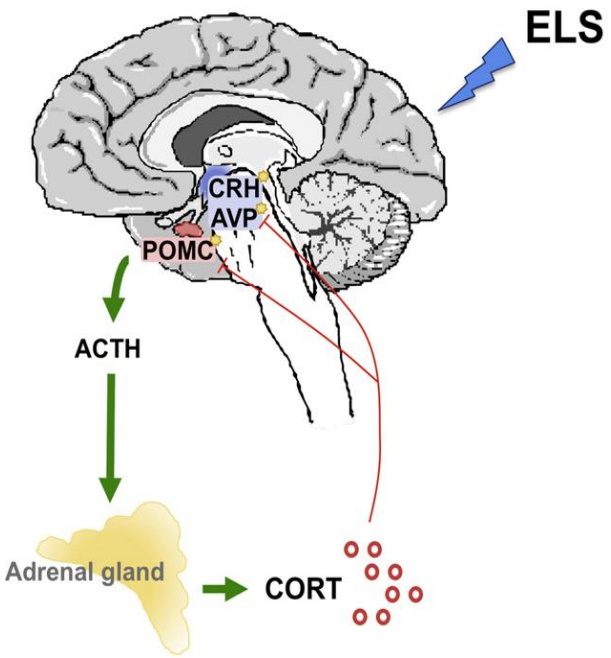


Εικόνα 4: Οι τρόποι επιγενετικής ρύθμισης: η μεθυλίωση του DNA (DNA methylation), ο ιστονικός κώδικας που ρυθμίζει τη δομή της χρωματίνης (histone code and density) και οι μηχανισμοί λειτουργίας των μη-κωδικών μορίων RNA (RNA-based mechanisms) [91].

Η επιγενετική ρύθμιση μπορεί μέσω διαφόρων μηχανισμών να επηρεάσει την εμφάνιση και έκβαση της σχιζοφρένειας [93]. Είναι πιθανό να συμβαίνουν τροποποιήσεις στις πρωτεΐνες που διεκπεραιώνουν τους επιγενετικούς μηχανισμούς, όπως οι αποακετυλάσες των ιστονών (histone deacetylaces, HDACs) ή οι μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNA methyltransferases, DNMTs) [94]. Σε διάφορες μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια παρατηρήθηκε υπομεθυλίωση του γονιδιώματος σε συγκεκριμένους κυτταρικούς πληθυσμούς καθώς και υπερμεθυλίωση του γονιδιώματος σε άλλους, υποστηρίζοντας την άποψη πως η συνολική μεθυλίωση του γονιδιώματος (global methylation) μπορεί να εμφανίζει διαφόρων ειδών αλλαγές [87, 95]. Έχει παρατηρηθεί πως το mRNA καθώς και η πρωτεΐνη της DNMT1 εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα στους GABAεργικούς διανευρώνες του τελεγκεφάλου ασθενών με σχιζοφρένεια, ενώ η DNMT3A φαίνεται να έχει αυξημένη έκφραση σε συγκεκριμένους πληθυσμούς GABAεργικών διανευρώνων καθώς και σε λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος [87, 95]. Τα επίπεδα της πρωτεΐνης DNMT3A φαίνεται να μεταβάλλονται στον προμετωπιαίο φλοιό κατόπιν χρόνιου στρες (chronic defeat stress) [96-98]. Ένας από τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρένειας, το προγεννητικό στρες, φαίνεται να αλλάζει τα επίπεδα των πρωτεϊνών DNMT1, DNMT3a, οδηγώντας σε μείωση του αριθμού των GABAεργικών διανευρώνων, όπως παρατηρήθηκε σε ένα μοντέλο φαινοτύπου σχιζοφρένειας σε τρωκτικά [99]. Ομοίως, το στρες κατά τη πρώιμη ανάπτυξη είναι ικανό να μεταβάλλει την πλαστικότητα των GABAεργικών συνάψεων των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου (Ventral Tegmental Area, VTA) μέσω επιγενετικών μηχανισμών περιλαμβανομένης της δράσης των HDACs [100]. Στη δημιουργία φαινοτύπων παρόμοιων με αυτούς της σχιζοφρένειας φαίνεται να συμβάλλει το στρες κατά την πρώιμη ανάπτυξη, μέσω της υπερέκφρασης της HDAC1 σε νευρώνες του μέσου προμετωπιαίου φλοιού μυών και σχετίζεται με μεταβολές στη μεθυλίωση του γονιδιώματός τους. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που έχουν υποστεί στρες κατά την πρώιμη ανάπτυξη, παρατηρείται αυξημένη έκφραση της HDAC1, σε σύγκριση με ασθενείς με σχιζοφρένεια οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί σε τέτοιου είδους στρες. Ο φυσιολογικός φαινότυπος φαίνεται να επανέρχεται κατόπιν χορήγησης αναστολέα της HDAC1 σε πειράματα σε τρωκτικά [101]. Τα γνωσιακά συμπτώματα των ασθενών με σχιζοφρένεια φαίνεται να συσχετίζονται με τη μειωμένη έκφραση των αποακετυλασών των ιστονών στο ραχιαίο έξω προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) σύμφωνα με μια απεικονιστική μελέτη [102]. Επιπλέον, σε μοντέλα τρωκτικών έχει αποδειχθεί η δράση της HDAC2 ως ρυθμιστή των δενδριτικών ακάνθων, ρυθμίζοντας έτσι τη μακροχρόνια ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP*)* και τη συναπτική πλαστικότητα [103]. Εκτός από τις επιγενετικές τροποποιήσεις της χρωματίνης, είναι πιθανό πως και η επιγενετική ρύθμιση γονιδίων που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια μπορεί να συμβάλλει στην έκβαση της ασθένειας [93]. Χαρακτηριστική είναι η υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου της *REELIN* καθώς και οι αλλαγές της μεθυλίωσης στο γονίδιο *HTR2A* το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα της σεροτονίνης 2A καθώς και στον υποκινητή της κατεχολ-Ο-μεθυλτρανσφεράσης (*COMT*) [104-107]. Η μεθυλίωση του γονιδίου της *COMT* μπορεί να θεωρηθεί κλινικής σημασίας και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την έγκαιρη ανίχνευση της νόσου [107].

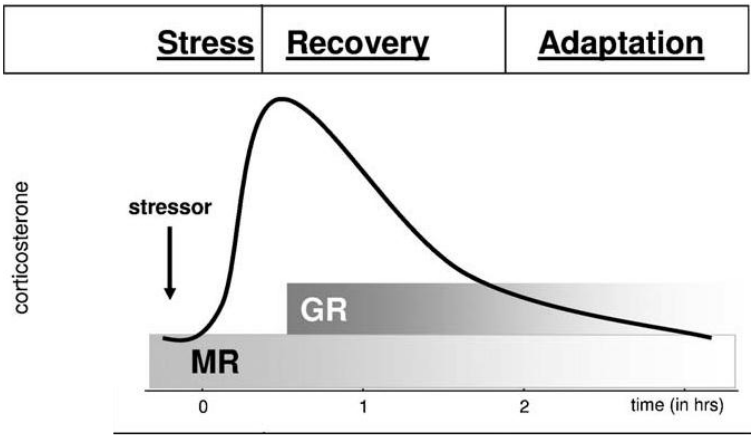
Νευροενδοκρινική απόκριση στο στρες

Η απόκριση στο στρες περιλαμβάνει την ενεργοποίηση συστημάτων όπως το ενδοκρινικό, το νευρικό και το ανοσοποιητικό [108-112]. Τα όργανα που συμμετέχουν στην ομοιοστατική ρύθμιση του οργανισμού κατά την έκθεση σε στρεσογόνα περιβαλλοντικά σήματα εντοπίζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους περιφερικούς ιστούς. Οι δομές του εγκεφάλου που έχουν βασικό ρόλο, είναι ο παρακοιλιακός πυρήνας (paraventriclar nucleus, PVN) του υποθαλάμου (hypothalamus), ο πρόσθιος λοβός (anterior hypophysis) της υπόφυσης (pituitary) και τα επινεφρίδια (adrenal glands). Τα όργανα αυτά αποτελούν τον άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων (HPA axis). Ο άξονας HPA ρυθμίζει επίσης τους κιρκάδιους ρυθμούς. Η υπόφυση συνδέεται με τον υποθάλαμο μέσω ενός μίσχου, του χοανοειδούς δακτυλίου, ο οποίος περιέχει νευρικές ίνες και αιμοφόρα αγγεία. Στους ανθρώπους, η υπόφυση αποτελείται από δύο λοβούς, την πρόσθια υπόφυση ή αδενοϋπόφυση και την οπίσθια υπόφυση ή νευροϋπόφυση [113]. Σε αρκετά θηλαστικά, μεταξύ των δύο αυτών λοβών περιλαμβάνεται και ένας τρίτος. Οι ορμόνες του υποθαλάμου, που ονομάζονται εκλυτικές ορμόνες του υποθαλάμου μεταφέρονται στην αδενοϋπόφυση. Έτσι μια εκλυτική ορμόνη του υποθαλάμου ελέγχει την έκκριση μιας ορμόνης της πρόσθιας υπόφυσης, η οποία ρυθμίζει την έκκριση μιας άλλης ορμόνης από κάποιον ενδοκρινή αδένα στην περιφέρεια. Η ακολουθία αυτή έχει μεγάλη προσαρμοστική αξία, αφού επιτρέπει πολλαπλές ορμονικές ανατροφοδοτήσεις. Συγκεκριμένα, ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου συνθέτει και εκκρίνει κορτικοεκλυτίνη (CRH) και αργινίνη-βασοπρεσσίνη (AVP), οι οποίες, σε απόκριση στο στρες, απελευθερώνονται και καταλήγουν στην αδενοϋπόφυση. Εκεί προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς και επάγουν τη μεταγραφή του γονιδίου της προοπιομελανοκορτίνης (*POMC*), η οποία διασπάται ενζυμικά σε κορτικοτροπίνη (*ACTH*) και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Τα κύτταρα στόχοι της ACTH βρίσκονται στα επινεφρίδια, στα οποία κατόπιν πρόσδεσής της, επάγεται η σύνθεση και η έκφραση των γλυκοκορτικοειδών [114]. Τα γλυκοκορτικοειδή, η κορτιζόλη στον άνθρωπο και η κορτικοστερόνη στα τρωκτικά, αποτελούν μια υποκατηγορία στεροειδών ορμονών που ρυθμίζουν μεταβολικές, ανοσολογικές, συμπεριφορικές και καρδιαγγειακές διαδικασίες. Όταν τα γλυκοκορτικοειδή φτάσουν με την κυκλοφορία του αίματος στα όργανα στόχους και προσδεθούν στους υποδοχείς τους, GR (glucocorticoid receptor) και MR (mineralocorticoid receptor), τους ενεργοποιούν ώστε να οι ίδιοι να δράσουν ως μεταγραφικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα, σε καταστάσεις στρες, οι αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκοκορτικοειδών στο αίμα, δρουν στα επίπεδα του υποθαλάμου και της πρόσθιας υπόφυσης. Τα γλυκοκορτικοειδή προσδένονται στους υποδοχείς τους, εισέρχονται στους πυρήνες των κυττάρων-στόχων και επάγουν την έκφραση γονιδίων. Ακολουθεί μείωση της απελευθέρωσης της CRH από τον υποθάλαμο και της ACTH από την πρόσθια υπόφυση και μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης (negative feedback) τερματίζεται η απόκριση στο στρες και το σύστημα επανέρχεται σε ισορροπία [115].



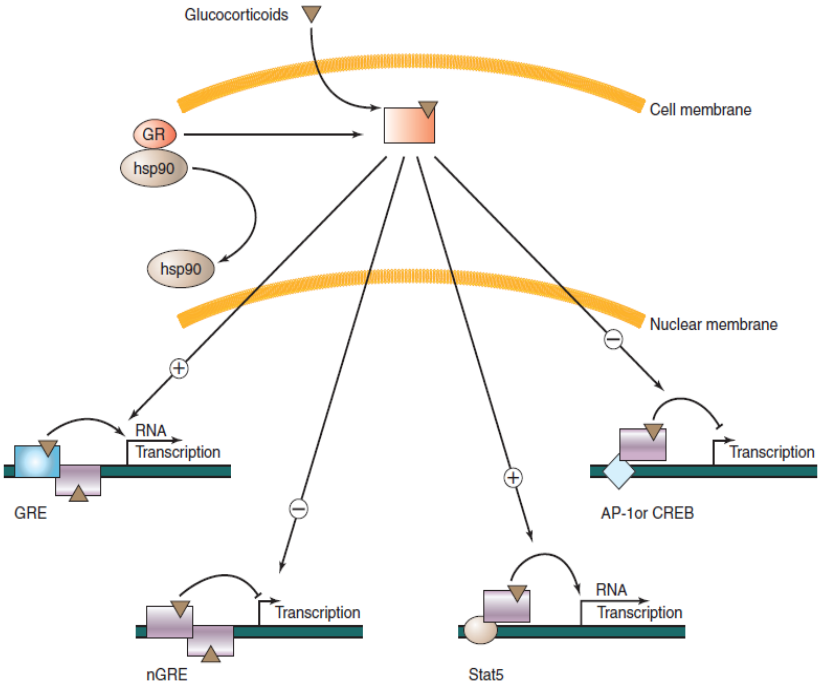
Εικόνα 5: Το στρεσογόνο ερέθισμα (εδώ, στρες κατά την νεαρή ηλικία, Early-Life Stress, ELS) γίνεται αντιληπτό, ακολουθεί ενεργοποίηση του άξονα HPA και απελευθέρωση κορτιζόλης στην κυκλοφορία. Παρουσιάζεται η ανρητική ανατροφοδότηση του συστήματος στα επίπεδα του υποθαλάμου και της υπόφυσης. (CRH: Corticotropin-releasing hormone, AVP: Arginine-Vasopressin, POMC: Proopiomelanocortin, ACTH: Adrenocorticotropic hormone, CORT: Cortisol) [116].

Μια παρατηρούμενη μείωση στην έκφραση/ενεργοποίηση του GR σχετίζεται με αύξηση της συγκέντρωσης γλυκοκορτικοειδών στην κυκλοφορία, και συνεπώς στην αντίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο στρεσογόνο περιβαλλοντικό ερέθισμα [116]. Οι ειδικοί για τα γλυκοκορτικοειδή και αλατοκορτικοειδή υποδοχείς (GR, MR) εμφανίζουν διαφορετική συγγένεια για τους προσδέτες τους. Η συγγένεια του GR για την κορτιζόλη και την κορτικοστερόνη υπολογίζεται ως περίπου το ένα δέκατο αυτής που έχει ο MR για τα γλυκοκορτικοειδή αυτά. Η συγγένεια του GR για την αλδοστερόνη είναι περίπου το ένα δέκατο αυτής για την κορτιζόλη και την κορτικοστερόνη. Στα θηλαστικά, τα γλυκοκορτικοειδή βρίσκονται στην αιματική κυκλοφορία σε συγκέντρωση πολύ υψηλότερη αυτής των αλατοκορτικοειδών. Συνεπώς, υπόφυσιολογικές συνθήκες οι περισσότεροι υποδοχείς MR, περιλαμβανομένων αυτών του εγκεφάλου, καταλαμβάνουν τη μεγαλύτερη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών. Οι υποδοχείς GR προσδένουν γλυκοκορτικοειδή κατά την αύξησή τους, συγκεκριμένα κατά την απόκριση στο στρες και τους κιρκάδιους κύκλους [117, 118]. Ο λόγος (ratio) της έκφρασης των MR:GR αποτελεί βιοδείκτη για την ανθεκτικότητα και την ευαισθησία της απόκρισης στο στρες [118-120].



Εικόνα 6: Απεικονίζονται οι διαφορετικές φάσεις της απόκρισης στο στρες, ανάρρωσης (Recovery) και προσαρμογής (Adaptation), σε σχέση με τα επίπεδα έκλυσης της κορτικοστερόνης, καθώς και η ενεργοποίηση των υποδοχέων GR, MR [117].

Σε νευρώνες που εκφράζουν εξίσου GR και MR, όπως αυτοί του ιπποκάμπου και της αμυγδαλής, είναι πιθανό να σχηματίζονται ετεροδιμερή υποδοχέων με ενδιάμεση συγγένεια. Ο υποδοχέας GR εκφράζεται σε όλους τους ιστούς του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, αλλά σε διαφορετικά επίπεδα έκφρασης. Για την επιτυχή αρνητική ανατροφοδότηση του άξονα HPA, οι δομές του εγκεφάλου όπου εκφράζεται περισσότερο ο GR είναι ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου (*PVN*) και ο ιππόκαμπος, ο οποίος ασκεί έμμεση αρνητική ανάδραση στον υποθάλαμο μέσω GABAεργικών κυκλωμάτων.
Η έκφραση του υποδοχέα MR είναι περισσότερο περιορισμένη από αυτή του GR. Εκτός από τον εγκέφαλο, εντοπίζεται στους νεφρούς, στο έντερο και στην καρδιά. Μετά την πρόσδεση των ορμονών στους υποδοχείς, αυτοί με τη σειρά τους απελευθερώνονται από τις συνοδούς πρωτεΐνες (heat shock proteins) και εισέρχονται στον πυρήνα, όπου ως ομοδιμερή ή ετεροδιμερή προσδένονται στις ειδικές αλληλουχίες απόκρισης στα γλυκοκορτικοειδή, GREs (Glucocorticoid Response Elements) στις ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων. Εναλλακτικά, μπορούν να επηρεάσουν τη δράση άλλων μεταγραφικών παραγόντων ή να αναστείλουν τους NF-κB και CREB. Τα γλυκοκορτικοειδή, είναι ικανά να καταστείλουν το ανοσοποιητικό σύστημα μεταβάλλοντας τη σύνθεση και απελευθέρωση κυτοκινών [121].



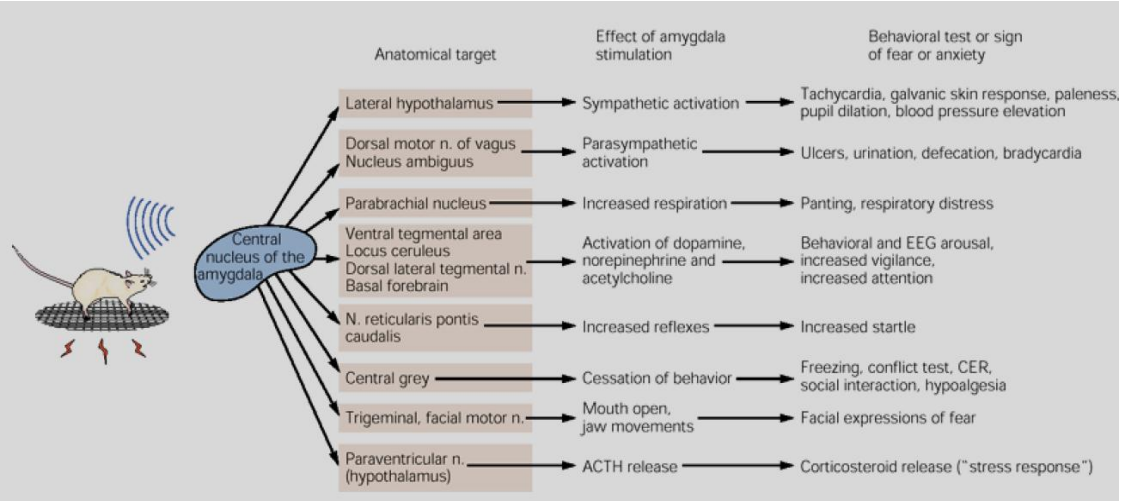
Εικόνα 7: Δράση του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, κατόπιν πρόσδεσης κορτιζόλης και εισόδου του συμπλόκου στον πυρήνα του κυττάρου [40].

Επιπλέον, δρουν σε συνεργασία με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα για να ενεργοποιήσουν τις αποθήκες ενέργειας κατά την αντίδραση μάχης ή φυγής (flight or fight) η οποία είναι η τυπική αντίδραση στις συνθήκες περιβαλλοντικού στρες. Σε αυτές τις καταστάσεις ενεργοποιείται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, οδηγώντας σε απελευθέρωση επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης με αποτέλεσμα αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της πίεσης του αίματος [114]. Ταυτόχρονα, τα γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν τη διέγερση και την επαγρύπνηση, σε καταστάσεις στρες, μέσω μονοαμινεργικών συστημάτων, κάτι που αιτιολογεί τη δημιουργία μνήμης στις περιπτώσεις αυτές [115].

Αμυγδαλή: η εγκεφαλική δομή που σχετίζεται άμεσα με το συναίσθημα

Η αμυγδαλή (ή αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα) αποτελείται από μια ομάδα περίπου 13 διακριτών πυρήνων και βρίσκεται στο βάθος του κροταφικού λοβού του εγκεφαλικού ημισφαιρίου. Οι πυρήνες αυτοί μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τις λειτουργίες και τις συνδέσεις τους στη βασοπλευρική περιοχή (basolateral amygdala, BLA) και την κεντρική περιοχή (central amygdala, CeA). Η αμυγδαλή συνδέεται με το θάλαμο, τον υποθάλαμο και τον ιπποκάμπειο σχηματισμό. Είναι η περιοχή του εγκεφάλου που σχετίζεται περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη με το συναίσθημα και πιο ειδικά με το άγχος. Ο ρόλος της είναι να συντονίζει τις αυτόνομες και τις ενδοκρινικές αποκρίσεις, σε συνδυασμό με τις συναισθηματικές καταστάσεις. Η αμυγδαλή δέχεται σήματα από τον κάτω κροταφικό φλοιό, ο

οποίος κωδικοποιεί τις αποκρίσεις στα ερεθίσματα που επάγουν το συναίσθημα. Έτσι, χάρη στις ισχυρές συνδέσεις της με το αυτόνομο νευρικό σύστημα, η αμυγδαλή διεκπεραιώνει συναισθηματικές αποκρίσεις σε οπτικά ερεθίσματα [115]. Επίσης ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής επικοινωνεί με τον βασικό πυρήνα, ο οποίος προβάλλει σε περιοχές του φλοιού και επηρεάζει τη λήψη αποφάσεων. Εκτός όμως από το ρόλο της στο φόβο και σε αρνητικές καταστάσεις, η αμυγδαλή σχετίζεται και με ευχάριστες συναισθηματικές αντιδράσεις. Η αμυγδαλή λοιπόν έχει διπλή λειτουργία. Είναι υπεύθυνη αφενός για τη μη συνειδητή συναισθηματική κατάσταση και αφετέρου για το συνειδητό συναίσθημα. Οι αυτόνομες εκδηλώσεις της συναισθηματικής κατάστασης ολοκληρώνονται από την αλληλεπίδραση της αμυγδαλής με τον υποθάλαμο. Οι συνειδητές αποκρίσεις στο συναίσθημα οφείλονται στις αλληλεπιδράσεις της αμυγδαλής με την έλικα του προσαγωγίου και τον προμετωπιαίο φλοιό. Επίσης, οι πυρήνες της αμυγδαλής συνδέονται αμοιβαία με το εγκεφαλικό στέλεχος, τον ιππόκαμπο και τον θάλαμο.



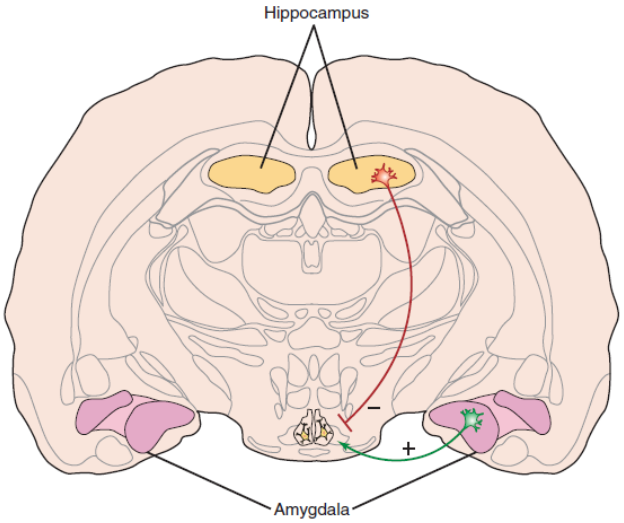
Εικόνα 8: Οι συνδέσεις και αλληλεπιδράσεις του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής και η απόκριση στο στρες [115].

Ιππόκαμπος: δομή με έμμεσο ρόλο στο συναίσθημα

Ο ιππόκαμπος είναι μια εν τω βάθει δομή του κροταφικού λοβού των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Παίζει ρόλο στη μάθηση, τη δημιουργία μνήμης και την απόκριση στο στρες. Ο ιππόκαμπος αποτελείται από τρεις κύριες προσαγωγές οδούς. Η πρώτη οδός είναι η διατιτραίνουσα, η οποία προβάλλει από τον ενδορρινικό φλοιό στα κοκκιοειδή κύτταρα της οδοντωτής έλικας. Η δεύτερη, είναι η οδός των βρυωδών ινών, η οποία περιλαμβάνει τους νευράξονες των κοκκιοειδών κυττάρων και οι οποίοι καταλήγουν στα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA3 του ιππόκάμπου. Τρίτη και τελευταία οδός του ιππόκάμπου, είναι η παράπλευρη οδός του Schaffer, που αποτελείται από τα πυραμιδοειδή κύτταρα της περιοχής CA3, τα οποία καταλήγουν στην περιοχή CA1. Οι τρεις αυτές οδοί παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη μακροχρόνια ενδυνάμωση (LTP) και τη δημιουργία μνήμης.

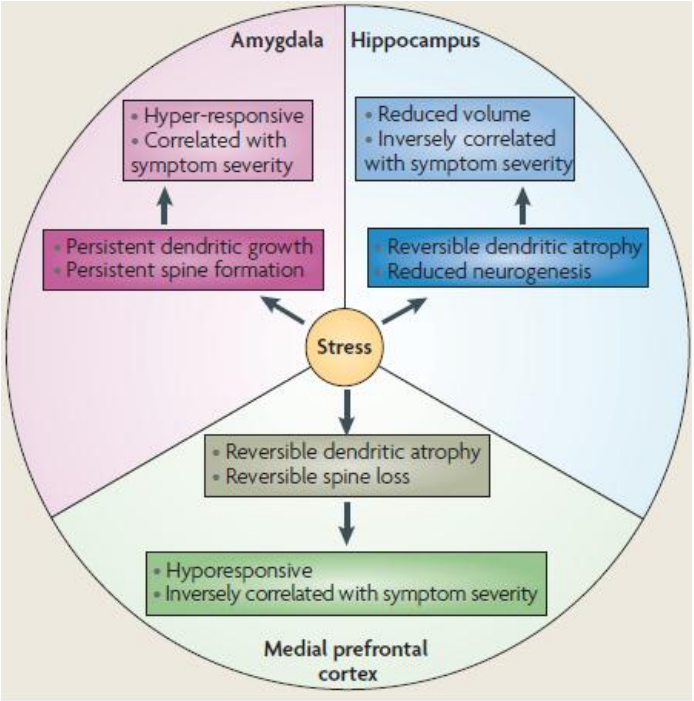
Λειτουργία αμυγδαλής και ιππόκαμπου στο στρες

Η ρύθμιση του άξονα Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων γίνεται εξίσου από την αμυγδαλή και τον ιππόκαμπο. Τα προσαγωγά στον άξονα σήματα περιλαμβάνουν διεγερτικούς νευρώνες από την αμυγδαλή και ανασταλτικούς από τον ιππόκαμπο [40].



Εικόνα 9: Νευρωνική ρύθμιση του άξονα HPA σε εγκέφαλο αρουραίου. Οι νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα του υποθαλάμου διαμεσολαβούν την απόκριση στο στρες. Διεγερτικά νευρωνικά σήματα από την αμυγδαλή και ανασταλτικά από τον ιππόκαμπο καταλήγουν στην υπόφυση [40].

Το περιβαλλοντικό στρες μεταφράζεται από την αμυγδαλή σε συμπεριφορική απόκριση με τη βοήθεια της CRH. Συγκεκριμένα, σε ένα χαρακτηριστικό πείραμα, η επαναλαμβανόμενη έγχυση ουροκορτίνης (urocortin), η οποία δρας ως αγωνιστής του υποδοχέα της CRH στην αμυγδαλή, οδήγησε σε εμμένουσα αύξηση της απόκρισης στο στρες σε αρουραίους [122]. Στους νευρώνες αυτούς, κατόπιν ηλεκτροφυσιολογικής καταγραφής, παρατηρήθηκε μείωση των ανασταλτικών μετασυναπτικών δυναμικών, που οδήγησε σε υπερενεργοποίηση της αμυγδαλής. Ο χειρισμός της νευρωνικής και συναπτικής δραστηριότητας μπορεί να δημιουργήσει μόνιμες αλλαγές στα κυκλώματα της αμυγδαλής, δημιουργώντας κυτταρικές μνήμες [123]. Φαίνεται πως υπάρχει μια δυναμική σχέση και αλληλεπίδραση των στρεσογόνων ερεθισμάτων και της αμυγδαλής. Οι αποκρίσεις της αμυγδαλής στο στρες συζεύγνυνται με άλλες δομές του εγκεφάλου που παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην επαναφορά της ομοιόστασης. Περαιτέρω μελέτη των μηχανισμών αυτών θα βοηθούσε στην κατανόηση διαδικασιών όπως το στρες και η δημιουργία μνήμης αλλά και στην αντιμετώπιση ψυχιατρικών διαταραχών που σχετίζονται με το στρες.



Εικόνα 10: Δομικές αλλαγές στις περιοχές του εγκεφάλου που επηρεάζονται από το στρες [123].

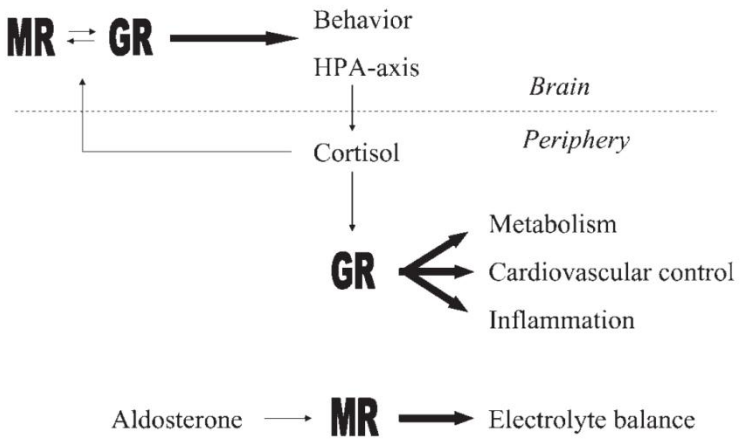
Ο άξονας Υποθαλάμου-Υπόφυσης-Επινεφριδίων έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με ψύχωση, βάσει της υπόθεσης πως η ενεργοποίηση και έντονη δραστηριότητά του αντικατοπτρίζει την ορμονική απορρύθμιση λόγω στρες. Φαίνεται να υπάρχει μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση του άξονα του στρες, των νευροαναπτυξιακών μεταβολών και της πιθανότητας εμφάνισης ψυχωτικών συμπτωμάτων [124, 125]. Η εφηβεία αποτελεί περίοδο μεγάλης ευαισθησίας στα στρεσογόνα ερεθίσματα και στην απόκριση του άξονα του στρες. Τα αντίξοα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορούν να συμβάλλουν στην απορρύθμιση του άξονα HPA, οδηγώντας στη δυσλειτουργία του και ενισχύοντας τα ψυχωτικά συμπτώματα [126]. Τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης οδηγούν σε ενίσχυση της ντοπαμινεργικής απόκρισης στο στρες, αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης και εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων [124, 127, 128]. Επιπλέον, η ACTH καθώς και τα επίπεδα της κορτιζόλης έχουν παρατηρηθεί να είναι αυξημένα κατά τα πρώιμα στάδια της ψύχωσης [129, 130]. Η παρατηρούμενη αύξηση του μεγέθους της υπόφυσης πριν την έναρξη της νόσου, καθώς και κατά τα πρώτα στάδια είναι πιθανό να αντικατοπτρίζει την αυξημένη απελευθέρωση της ACTH [131]. Το εύρημα του αυξημένου μεγέθους της υπόφυσης έχει παρατηρηθεί και σε άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης (Ultra high risk, UHR), που έπειτα εμφάνισαν ψυχωτικό επεισόδιο, σε αντίθεση με άτομα επίσης UHR, τα οποία όμως δεν εμφάνισαν επεισόδιο [132]. Επίσης, μείωση του μεγέθους του ιπποκάμπου έχει παρατηρηθεί σε άνδρες σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων, εύρημα που έχει συσχετιστεί όμως με μείωση της συγκέντρωσης κορτιζόλης κατά την αφύπνιση [133, 134]. Οι απόψεις φαίνεται να διίστανται σχετικά με τις παρατηρούμενες αλλαγές της λειτουργίας του άξονα HPA. Αναφορικά με ασθενείς με σχιζοφρένεια, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν υπερκορτιζολαιμία, ενώ άλλες όχι [135, 136]. Τα μειωμένα επίπεδα του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών έχουν παρατηρηθεί με in-situ υβριδοποίηση στον προμετωπιαίο φλοιό και τον ιππόκαμπο ασθενών, και οι παθολογικές μεταβολές

στη σχιζοφρένεια είναι παρόμοιες με αυτές που μπορούν να συμβούν κατόπιν αύξησης των επιπέδων γλυκοκορτικοειδών. Έχει προταθεί επίσης πως οι μεταβολές αυτές μπορεί να είναι αποτέλεσμα της πρωτογενούς αιτιοπαθολογίας της νόσου ή να παρατηρούνται ως επιφαινόμενα καθώς και ως αποτέλεσμα της θεραπευτικής προσέγγισης [137].

Κεφάλαιο 2: Γονίδια που διαμεσολαβούν και σχετίζονται με την απόκριση στο στρες

NR3C1, NR3C2 (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1, Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2)

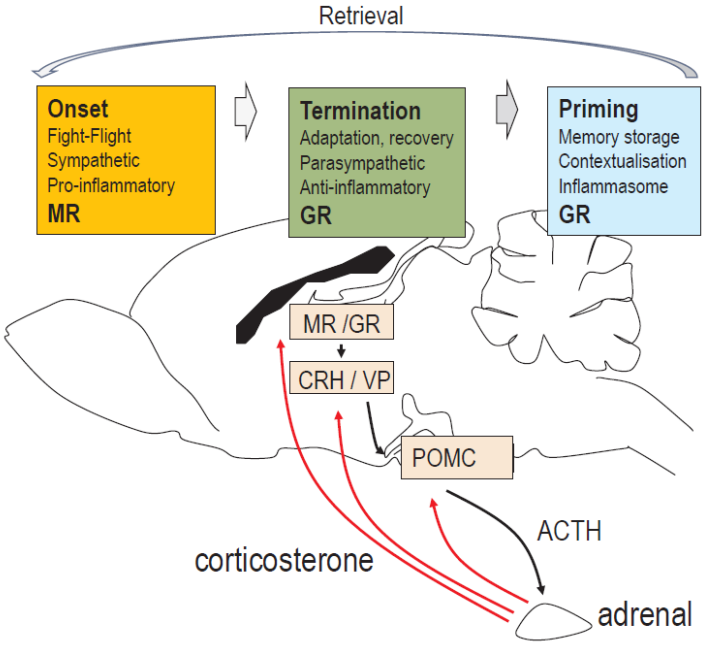
Τα γλυκοκορτικοειδή και τα αλατοκορτικοειδή (mineralocorticoids) αποτελούν δύο κατηγορίες κορτικοστεροειδών ορμονών, με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ομοιόστασης του νατρίου και στη διαμεσολάβηση της απόκρισης στο στρες. Οι υποδοχείς GR και MR, που κωδικοποιούνται από τα γονδία *NR3C1* και *NR3C2* αντίστοιχα, ανήκουν στην οικογένεια υποδοχέων στεροειδών ορμονών και εκφράζονται με υψηλή συχνότητα στον εγκέφαλο. Επιπλέον, εδράζονται σε επιθηλιακούς ιστούς που συμμετέχουν στη διαμεταφορά Na^+, όπως οι νεφροί και το κόλον [138, 139]. Αμφότεροι οι τύποι κορτικοστεροειδών ορμονών, είναι απλά μόρια που προέρχονται από χοληστερόλη και είναι συντηρημένα σε όλα τα σπονδυλωτά. Οι φυσιολογικές λειτουργίες των υποδοχέων GR και MR είναι διακριτές.



Εικόνα 11: Στους περιφερικούς ιστούς, τα γλυκοκορτικοειδή διαμεσολαβούν τη μεταβολική, καρδιαγγειακή ρύθμιση και τη φλεγμονή μέσω του GR. Ο MR προσδένει αλδοστερόνη στους νεφρούς και ρυθμίζει την ισορροπία των ηλεκτρολυτών. Στον εγκέφαλο, αμφότεροι οι GR και MR προσδένουν κορτιζόλη ρυθμίζοντας την απόκριση στο στρες και την επαναφορά στην ομοιόσταση [140].

Ο πρωταρχικός ρόλος του υποδοχέα MR είναι η διατήρηση της ισορροπίας του νερού, του νατρίου και η ρύθμιση της οξεοβασικής ισορροπίας, οι οποίες επάγονται μέσω του αλατοκορτικοειδούς που

εκκρίνεται από τα επινεφρίδια, της αλδοστερόνης [141]. Τα γλυκοκορτικοειδή, με την πρόσδεση στον υποδοχέα τους, ρυθμίζουν την καταβολική απόκριση στο στρες. Επίσης, είναι υπεύθυνα για διαδικασίες όπως νευρωνική απόπτωση και αναγέννηση, η δημιουργία μνήμης, η μάθηση και προσαρμογή στο περιβάλλον [142].



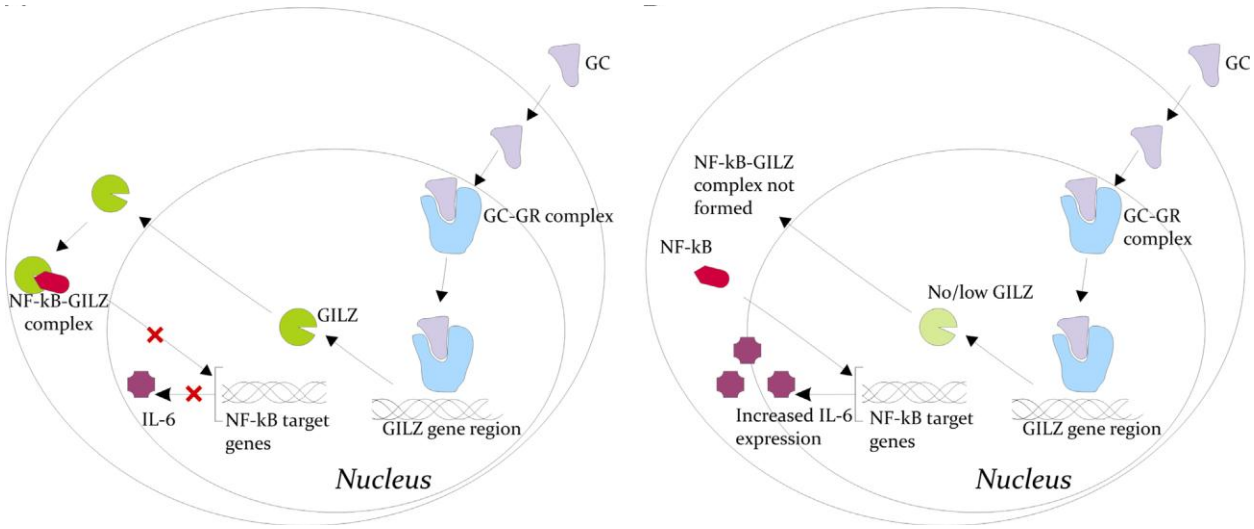
Εικόνα 12: Η πρόσδεση των γλυκοκορτικοειδών του οργανισμού (κορτιζόλη, κορτικοστερόνη) στους GR/MR στον εγκέφαλο και η απόκριση στα στρεσογόνα ερεθίσματα, ολοκληρώνονται μέσω τριών διαδικασιών. Αρχικά, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και οι υποδοχείς MR εκκινούν την απόκριση στο στρες. Με τη συνεργασία των υποδοχέων GR και του παρασυμπαθητικού ολοκληρώνεται η απόκριση και γίνεται η επαναφορά στην ομοιόσταση. Τέλος, επάγεται η εγκαθίδρυση μνήμης για μελλοντική απόκριση σε στρεσογόνο ερέθισμα [143].

Τα λιπόφιλα γλυκοκορτικοειδή που μεταφέρονται με την αιματική ροή, προσδένονται σε πρωτεΐνες του ορρού (serum binding proteins) όπως οι σφαιρίνες (globulins) και εισέρχονται στα κύτταρα μέσω απλής διάχυσης. Εκεί προσδένονται στους υποδοχείς τους στο κυτταρόπλασμα, διμερίζονται και εισέρχονται στον πυρήνα όπου δρουν ως μεταγραφικοί παράγοντες, προσδενόμενα σε ειδικές αλληλουχίες, ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων [144]. Η πρωτεϊνική δομή των υποδοχέων GR και MR αποτελείται από τρεις διακριτές περιοχές. Το αμινοτελικό άκρο (-NH_2) μπορεί να ποικίλλει σε αλληλουχία και μήκος, ενώ το καρβοξυτελικό άκρο (-COOH) στο οποίο προσδένονται τα γλυκοκορτικοειδή, παρουσιάζει ακόμη μεγαλύτερη ποικιλλομορφία. Μεταξύ τους παρεμβάλλεται μια πολύ συντηρημένη αλληλουχία, η περιοχή πρόσδεσης στο DNA [145]. Το γονίδιο *NR3C1* εδράζεται στην περιοχή 5q31-32 του χρωμοσώματος 5 και κωδικοποιεί τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, GR. Περιλαμβάνει εννέα εξώνια (1-9), μεταξύ των οποίων τα 9α και 9β, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μεταγραφή των δύο ισομορφών του υποδοχέα GR, συγκεκριμένα των GRα και GRβ [146, 147]. Στην 5’ αμετάφραστη περιοχή (5’ Untranslated Region, UTR) υπάρχουν τουλάχιστον έντεκα εναλλακτικά πρώτα εξώνια [146,

148]. Στην περιοχή του υποκινητή του εξωνίου 1_F, βρίσκεται μία νησίδα CpG, η επιγενετική τροποποίση της οποίας έχει συσχετιστεί με στρες και νευροψυχιατρικές διαταραχές [149]. Τα εναλλακτικά πρώτα μετάγραφα του συγκεκριμένου γονιδίου, καθιστούν την έκφρασή του ιστοειδική, κατόπιν εναλλακτικού ματίσματος (alternative splicing) [148, 150]. Το γονίδιο *NR3C2* εδράζεται στο χρωμόσωμα 4 και συγκεκριμένα στην περιοχή 4q31.1. Η διατήρηση της ισορροπίας της λειτουργίας των δύο αυτών υποδοχέων είναι απαραίτητη για την απόκριση στο στρες, την επαναφορά στην ομοιόσταση καθώς και τη συμπεριφορική προσαρμογή [143, 151]. Το *NR3C1* έχει αναλυθεί σε μεγάλο βαθμό σε επίπεδο πολυμορφισμών του ενός νουκλεοτιδίου, ορισμένοι εκ των οποίων έχουν συσχετιστεί με την αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης καθώς και με την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων στην κατάθλιψη. Συγκεκριμένα ο πολυμορφισμός rs6198 που εδράζεται στην 3' αμετάφραστη περιοχή του εξωνίου 9β, είναι πιθανό να επηρεάζει τη σταθερότητα του mRNA του γονιδίου και πιθανά σχετίζεται με την εμφάνιση ψύχωσης [152].

TSC22D3-GILZ (Glucocorticoid-induced leucine zipper)

Το γονίδιο αυτό αποτελεί μεταγραφικό στόχο του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών, GR. Το σύμπλοκο κορτικοστερόνης-GR, μετά την είσοδό του στον πυρήνα, επάγει την έκφραση του γονιδίου *GILZ*. Ο υποκινητής του *GILZ* περιλαμβάνει 6 GREs, σημεία δηλαδή στα οποία μπορεί να προσδεθεί ο GR και να λειτουργήσει ως μεταγραφικός παράγοντας. Εκτός αυτών, έχουν βρεθεί δύο GREs, υψηλής συγγένειας για τον GR, που εδράζονται 2kb ανοδικά της θέσης έναρξης μεταγραφής του υποκινητή του *GILZ* στον αρουραίο [153]. Το *GILZ* ή *TSC22D3* εδράζεται στο χρωμόσωμα Χ και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με δομή «φερμουάρ» λευκίνης (leucine zipper, LZ). Η πρωτεΐνη αυτή στον μυ έχει μέγεθος 137 αμινοξέων ενώ στον άνθρωπο έχει μέγεθος 135 αμινοξέων [154, 155]. Το προϊόν του *GILZ* στον μυ αποτελείται απο μια αμινοτελική περιοχή ($-NH_2$), μια καρβοξυτελική περιοχή (-COOH) πλούσια σε προλίνη και γλουταμικό οξύ και την κεντρική περιοχή με δομή LZ [156]. Το γονίδιο αυτό εκφράζεται σε πολλούς ιστούς του ανθρώπου και του μυός και αυξορρυθμίζεται από τα γλυκοκορτικοειδή στα κύτταρα περιοχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με την απόκριση στο στρες, στα θυμοκύτταρα και Τ-λεμφοκύτταρα του μυός, στα επιθηλιακά κύτταρα που αναπνευστικού σωλήνα του ανθρώπου και σε βλαστικές σειρές μεσεγχυματικών κυττάρων [157-159]. Επιπλέον, η έκφραση της πρωτεΐνης επάγεται και ρυθμίζει διάφορες ορμόνες στην εμβρυική υπόφυση [160]. Το *GILZ* αποτελεί το καλύτερο μέτρο εκτίμησης της έκφρασης του GR, καθώς η μεταγραφή του εξαρτάται άμεσα από τη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών [153]. Αυξημένη συγκέντρωση γλυκοκορτικοειδών, αυξάνει τη μεταγραφή του *GILZ*, το οποίο ενισχύει τη λειτουργία του άξονα HPA ρυθμίζοντας τη δράση διάφορων κυτταρικών τύπων του ανοσοποιητικού συστήματος (μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα) [161]. Σε καταστάσεις απόκρισης στο στρες, παράγεται μεγάλη συγκέντρωση πρωτεΐνης GILZ εντός του κυττάρου. Τα μόρια αυτά προσδένουν τον παράγοντα NF-κB, αποτρέποντάς τον από την επαγωγή της έκφρασης IL-6. Αντίστροφα, μείωση της έκφρασης *GILZ*, οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεων IL-6. Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί πως και αντίστροφα, η IL-6 μπορεί να επάγει τη δραστικότητα των γλυκοκορτικοειδών [162, 163].

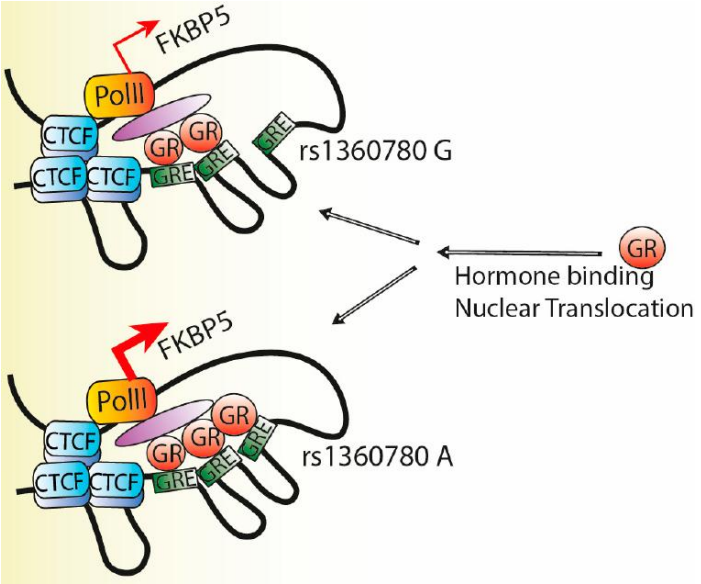


Εικόνα 13: Υπό φυσιολογικές συνθήκες (αριστερά), το GILZ προσδένει NF-kB, με αποτέλεσμα τη μειορρύθμιση της έκφρασης της ιντερλευκίνης 6. Σε περίπτωση μείωσης της έκφρασης του *GILZ* ο NF-kB είναι ικανός να επάγει την έκφραση της ιντερλευκίνης 6 [162].

FKBP5 (FK506 binding protein 5)

Η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *FKBP5* (6p21.31) είναι μια ανοσοφιλλίνη μεγέθους 51 kDa, η οποία αρχικά ταυτοποιήθηκε λόγω της ικανότητάς της να προσδένει το ανοσοκατασταλτικό FK506/tacrolimus, μέσω της περιοχής FK1 που προσδίδει στο μόριο ενεργότητα προλυλ-ισομεράσης (prolyl-isomerase, PPIase activity) [164, 165]. Στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης βρίσκεται μια περιοχή πλούσια σε επαναλήψεις (tetratricopeptide repeat, TPR) με ικανότητα πρόσδεσης της heat shock protein 90 (Hsp90) [166]. Κατά την έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα, η είσοδος της κορτιζόλης στο κυτταρόπλασμα ακολουθείται από πρόσδεσή της στο σύμπλεγμα του υποδοχέα GR, το οποίο μεταξύ άλλων αποτελείται από τις πρωτεΐνες Hsp90, FKBP5 ή το ετεροδιμερές FKBP5/FKBP4, Hsp70 και p23. Οι συμπαράγοντες αυτοί ρυθμίζουν την ενεργότητα του υποδοχέα GR και συμβάλλουν στη διατήρηση της ομοιόστασης [167]. Οι υποδοχείς των στεροειδών ορμονών φαίνεται να μετατοπίζονται μεταξύ του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα [168]. Αμφότερες οι ανοσοφιλλίνες FKBP5 και FKBP4, ανταγωνίζονται η μία την άλλη για την πρόσδεση στο σύμπλεγμα του GR [169]. Η FKBP5 αλληλεπιδρά σε μικρό βαθμό με τη δυνεΐνη του κυτταροσκελετού, οπότε η μετατόπιση του συμπλέγματος GR-FKBP5 στον πυρήνα γίνεται με χαμηλότερο ρυθμό από ότι η μετατόπιση του GR-FKBP4 [170]. Κατόπιν της πρόσδεσης της κορτιζόλης στον υποδοχέα GR, η FKBP5 αποσυνδέεται από το σύμπλεγμα και αντικαθίσταται από την FKBP4, η οποία λόγω της ισχυρής αλληλεπίδρασής της με τη δυνεΐνη, επιτρέπει την είσοδο στον πυρήνα [171]. Η έκφραση του *FKBP5* επάγεται από πρόσδεση του GR στις ρυθμιστικές αλληλουχίες GREs, με αποτέλεσμα τη ρύθμισή του μέσω αρνητικής ανατροφοδότησης [172]. Στο ιντρόνιο 2 του γονιδίου *FKBP5* και σε μικρή απόσταση από μια ρυθμιστική αλληλουχία GRE, εδράζεται ο πολυμορφισμός του ενός νουκλεοτιδίου rs1360780, με δομικό ρόλο στη ρύθμιση της γονιδιακής

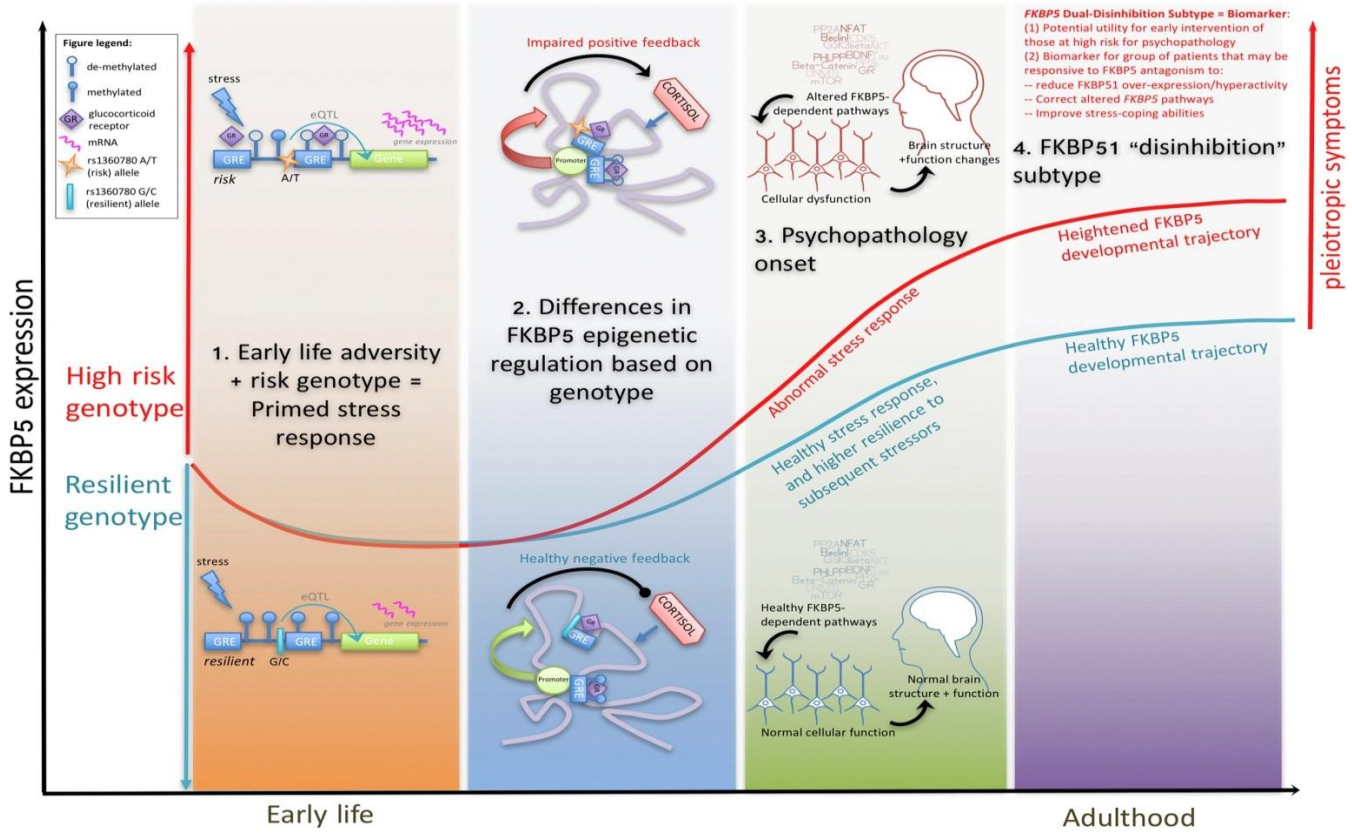
έκφρασης [173]. Παρουσία του αλληλομόρφου A, η δομή της χρωματίνης μεταβάλλεται με αποτέλεσμα υπερέκφραση του γονιδίου, φαινόμενο που δεν παρατηρείται παρουσία του αλληλομόρφου G [172, 173].



Εικόνα 14: Σε μεταγραφικό επίπεδο, το γονίδιο του FKBP5 ρυθμίζεται από διάφορους πολυμορφισμούς του ενός νουκλεοτιδίου, περιλαμβανομένου του rs1360780, στο ιντρόνιο 2 [172-174].

Ο παραπάνω πολυμορφισμός φαίνεται να συσχετίζεται με μια πληθώρα νευροψυχιατρικών διαταραχών περιλαμβανομένης της κατάθλιψης, του άγχους, της ψύχωσης και της διαταραχής μετατραυματικού στρες [175-178]. Έχει παρατηρηθεί πως η ανάπτυξη του εμβρυικού εγκεφάλου και η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης επηρεάζονται και καθορίζονται κατά τον ενδομήτριο (in utero) σχηματισμό περιοχών του εγκεφάλου όπως η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μητρικής κατάθλιψης κατά την κύηση ή συμπτώματα άγχους [179, 180]. Η γενετική ποικιλλομορφία του *FKBP5* μεταξύ νεογνών σε συνδυασμό με τη κατάθλιψη πριν τον τοκετό θα μπορούσε να προδιαθέσει σε καταθληπτικά συμπτώματα στη μετέπειτα ζωή του νεογνού, λόγω μόνιμων αλλαγών των εγκεφαλικών δομών [181]. Διάφοροι πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου έχουν συσχετιστεί με την απόκριση ασθενών στο άτυπο αντιψυχωτικό κλοζαπίνη. Συγκεκριμένα, σε άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο κινδύνου (A) του rs1360780, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα αδυναμίας απόκρισης στην κλοζαπίνη, σε σύγκριση με άτομα ετερόζυγα ή ομόζυγα για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (G) [182]. Φυσικά, υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα τα οποία θα μπορούσαν να διαλευκανθούν με αντίστοιχες μελέτες σε μεγαλύτερους ή καλύτερα χαρακτηρισμένους πληθυσμούς ασθενών [183]. Σε κυτταρικές σειρές απομονωμένες από άτομα με κατάθλιψη, η FKBP5 φαίνεται να προσδένεται στην CDK5, μειώνοντας τη δράση της DNMT1, με αποτέλεσμα μείωση της ολικής μεθυλίωσης του DNA [184]. Αυτό το μονοπάτι δράσης της FKBP5, φαίνεται να συμβάλλει στην έκφραση γονιδίων όπως ο νευροτροφικός παράγοντας BDNF, βελτιώνοντας τη δράση αντικαταθληπτικών όπως η παροξετίνη [184]. Επιπλέον, η πρόσδεση της FKBP5 μέσω της αλληλουχίας FK1 στην κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου (glycogen synthase kinase 3β, GSK3β), η οποία αποτελεί φαρμακευτικό

στόχο των ψυχοτρόπων ουσιών, φαίνεται να συμβάλλει στην αντικαταθληπτική τους δράση [185]. Ο πολυμορφισμός rs1360780 έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ψυχιατρικών συμπτωμάτων, προσδίδοντας ευαισθησία στα στρεσογόνα ερεθίσματα και δυσκολία επαναφοράς στην ομοιόσταση κατόπιν στρες. Συγκεκριμένα, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ύπαρξης του Α αλληλομόρφου και εμφάνισης ψυχωτικών συμπτωμάτων, σε άτομα τα οποία υπέστησαν αντίξοες συνθήκες διαβίωσης κατά τη νεαρή ζωή [186]. Το αλληλόμορφο Α έχει επιπλέον ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση παρεμβατικών μνημών (intrusive memories), πιθανά ως αποτέλεσμα αυξημένης ευαισθησίας του υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών. Ένα τέτοιο μοντέλο θα μπορούσε να ενισχύσει την άποψη πως το FKBP5 αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση PTSD κατόπιν έκθεσης σε τραυματικές εμπειρίες και ίσως άλλες νευροψυχιατρικές διαταραχές [187]. Ένας ακόμη πολυμορφισμός του ενός νουκλεοτιδίου που έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση γνωσιακών ενδοφαινοτύπων σχιζοφρένειας και διπολικής διαταραχής είναι ο rs3800373. Ο πολυμορφισμός αυτός έχει συσχετιστεί και με την αδυναμία κανονικοποίησης των επιπέδων κορτιζόλης κατόπιν έκθεσης σε στρεσογόνα ερεθίσματα, σε άτομα χωρίς νευροψυχιατρικές διαταραχές [188].

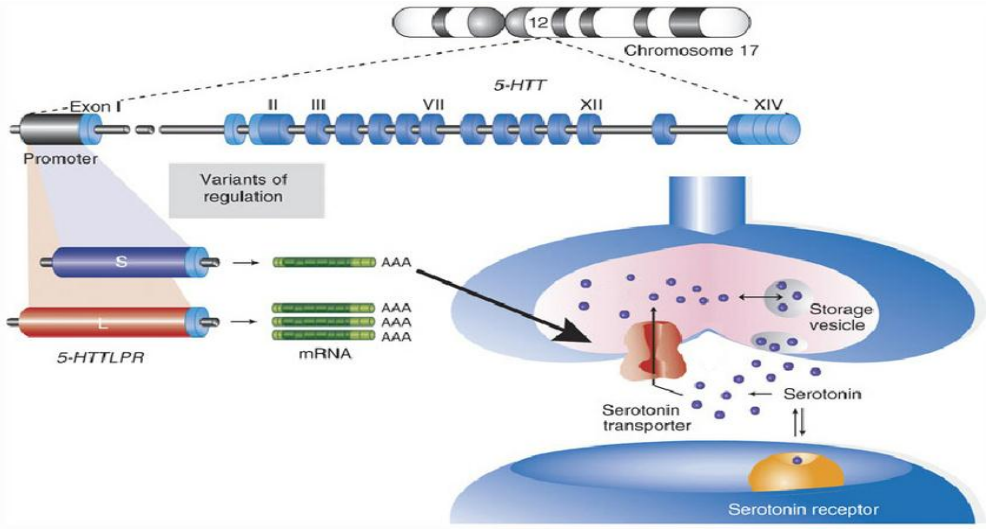


Εικόνα 15: Παρουσιάζεται ένα μοντέλο της αλληλεπίδρασης της έκφρασης του *FKBP5* με τις πρώιμες αντίξοες συνθήκες διαβίωσης και της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών στη μετέπειτα ζωή. Πρώιμες στρεσογόνες εμπειρίες, πιθανά ακόμη κατά την εμβρυική ανάπτυξη, έχουν συσχετιστεί με μειωμένη μεθυλίωση του DNA στις αλληλουχίες πρόσδεσης γλυκοκορτικοειδών (GREs), φαινόμενο που οδηγεί σε αυξημένη μεταγραφή του *FKBP5*. Οι μεταβολές αυτές της δραστικότητας του FKBP5, σε περιπτώσεις του αλληλομόρφου κινδύνου (A/T) στο rs1360780,

οδηγούν σε αυξημένη απελευθέρωση και κυκλοφορία κορτιζόλης κατά την έκθεση στο στρες. Μακροπρόθεσμα και σε συνδυασμό με την απομεθυλίωση των GREs του *FKBP5*, οι μεταβολές αυτές πιθανά να έχουν επιπτώσεις σε μοριακό, κυτταρικό και ενδοκρινικό επίπεδο. Έτσι, επάγοντας αλλαγές στη δομή και λειτουργία διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών, είναι πιθανό να συμβάλλουν στην πιθανότητα εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών. Η γενετική και επιγενετική επαγωγή της έκφρασης και δράσης του FKBP5 θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη θεραπευτική παρέμβαση και θεραπεία ασθενών [189].

SLC6A4 (Solute Carrier Family 6 Member 4)

Η σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη συμπεριφορική απόκριση, την απόκριση στο στρες και ρύθμιση του συναισθήματος, της διάθεσης, της επεξεργασίας των αισθητικών πληροφοριών στο φλοιό, της προσοχής και της εγρήγορσης [190]. Η σεροτονίνη αποτελεί νευροδιαβιβαστή που συντίθεται σε πυρήνες του εγκεφαλικού στελέχους από το αμινοξύ τρυπτοφάνη. Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες εντοπίζονται στους πυρήνες ραφής (raphe) του εγκεφαλικού στελέχους. Το γονίδιο *SLC6A4* (17q11.1–q12) κωδικοποιεί το μεταφορέα της σεροτονίνης (5-HTT, SERT), οποίος εντοπίζεται στο προσυναπτικό άκρο του νευρώνα και είναι υπεύθυνος για την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης από τον εξωκυττάριο χώρο της σύναψης.



<u>Εικόνα 16:</u> Παρουσία του μικρού αλληλομόρφου (short allele) στην πολυμορφική περιοχή 5-HTTLPR, η έκφραση του γονιδίου *SLC6A4* παρατηρείται μειωμένη σε σχέση με την αντίστοιχη έκφραση παρουσία του μεγάλου αλληλομόρφου (long allele) [191].

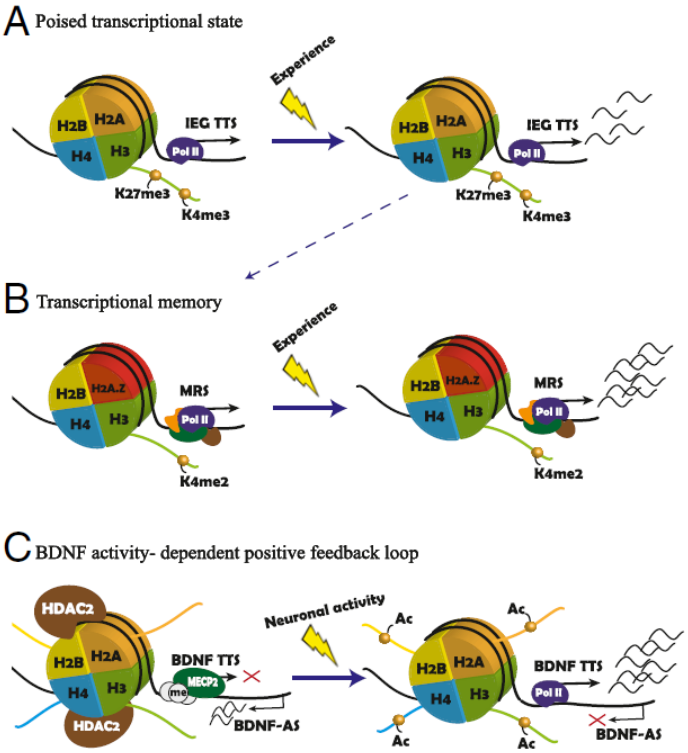
Στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου, εδράζεται μια πολυμορφική περιοχή η 5-HTTLPR (5-HTT-linked polymorphic region), στην οποία παρατηρείται προσθήκη/έλλειμμα (insertion/deletion) 44 ζευγών βάσεων. Προκύπτουν έτσι δύο πιθανά μετάγραφα του γονιδίου, το μικρό (short, S) και το

μεγάλο (long, L) [192]. Παρουσία του μικρού αλληλομόρφου, το γονίδιο εκφράζεται σε χαμηλότερο βαθμό από ότι παρουσία του μεγάλου αλληλομόρφου. Σύμφωνα με μία έρευνα, η πολυμορφική περιοχή 5-HTTLPR διαμορφώνει την επίδραση των στρεσογόνων ερεθισμάτων στην πιθανότητα εμφάνισης κατάθλιψης [193]. Ευρήματα δείχνουν πως ομοζυγώτες για το μικρό αλληλόμορφο S/S, οι οποίοι εκτέθηκαν σε στρεσογόνα ερεθίσματα κατά τη νεαρή ηλικία εμφάνισαν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων κατάθλιψης σε σύγκριση με ομοζυγώτες για το μεγάλο αλληλόμορφο L/L ή με ετερόζυγα άτομα S/L [194, 195]. Έχει επιπλέον προταθεί πως η επαναπρόσληψη της σεροτονίνης επηρεάζεται αναλόγως του γενετικού υποβάθρου (της πολυμορφικής περιοχής) του μεταφορέα της. Έτσι, κατά την έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα, μεταβάλλεται η ισορροπία στη λειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων μεταξύ της αμυγδαλής και του μεσοκοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, και γενικότερα η συμπεριφορική απόκριση στο στρες [196]. Οι μεταβολές στην επιγενετική ρύθμιση του υποκινητή του μεταφορέα της σεροτονίνης μπορούν να διαταράξουν την έκφραση του γονιδίου του, με αποτέλεσμα μεταβολές στη φυσιολογική επαναπρόσληψη σεροτονίνης [197]. Επιπλέον, μεταβολές της μεθυλίωσης του γονιδίου έχουν συσχετιστεί με την πιθανότητα εμφάνισης Διαταραχής Μετατραυματικού Στρες (Post-traumatic Stress Disorder, PTSD) [198]. Εκτός αυτού, η υπομεθυλίωση του γονιδίου του μεταφορέα της σεροτονίνης είναι πιθανό να μειώνει την απόκριση των ασθενών στα αντικαταθληπτικά [199]. Η έκφραση του γονιδίου *SLC6A4* φαίνεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, οι οποίοι δεν έχουν λάβει αγωγή με αντιψυχωτικά (drug-naive), ενώ δεν φαίνεται να παρουσιάζεται αλλαγή στα επίπεδα mRNA του γονιδίου αυτού, μετά από αγωγή 8 εβδομάδων με ρισπεριδόνη [200].

BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor)

Ο BDNF (11p14.1) αποτελεί τη συνηθέστερη νευροτροφίνη του ανθρώπινου εγκεφάλου και συμμετέχει στη δημουργία, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των νευρώνων στο κεντρικό αλλά και στο περιφερικό νευρικό σύστημα [201]. Παίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση, καθώς εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στον ιππόκαμπο και στον προμετωπιαίο φλοιό αυξάνοντας τη νευρωνική πλαστικότητα [202-204]. Ο BDNF εκφράζεται επίσης στο περιφερικό νευρικό σύστημα, καθώς μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, ενώ φαίνεται πως οι συγκέντρωσή του στο αίμα αντικατοπτρίζει τα επίπεδά του στον εγκέφαλο [205-208]. Τα επίπεδα έκφρασης του *BDNF* φαίνεται να μεταβάλλονται σε άτομα με ψυχωτικές διαταραχές. Μεταθανάτιες (post mortem) μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια αποκαλύπτουν μειωμένα επίπεδα της νευροτροφίνης σε περιοχές του εγκεφάλου όπως ο φλοιός και ο ιππόκαμπος [209, 210]. Τα επίπεδα του BDNF στην περιφέρεια έχουν επίσης μελετηθεί σε ασθενείς με ψύχωση. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα BDNF στην περιφέρεια ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, οι οποίοι δεν έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή, φαίνεται να συσχετίζονται θετικά με τα αντίστοιχα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό [211]. Πρόσφατες μετα-αναλύσεις της βιβλιογραφίας τονίζουν πως οι ασθενείς με FEP έχουν μειωμένα επίπεδα BDNF στην περιφέρεια, ενώ στη χρόνια φάση της ασθένειας τα επίπεδα μειώνονται ακόμη περισσότερο. Τα επίπεδα του BDNF φαίνεται να συσχετίζονται και με ορισμένα γνωσιακά ελλείμματα ασθενών με ψύχωση [212-218]. Παρόλα αυτά, τα

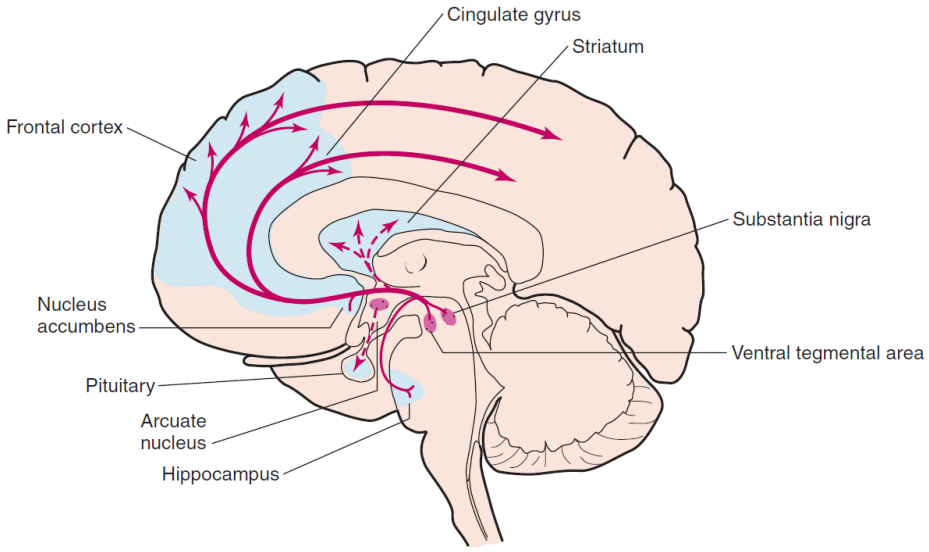
ευρήματα σε ασθενείς με ψύχωση αναφορικά με τα επίπεδα του BDNF παραμένουν αντικρουόμενα. Σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκαν διαφορετικά επίπεδα BNDF μεταξύ ομάδων ατόμων at-risk, FEP και στο στάδιο της χρόνιας νόσου. Συγκεκριμένα, οι χρόνιοι ασθενείς εμφάνισαν τα υψηλότερα επίπεδα BDNF σε αντίθεση με τα άτομα σε κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου (at-risk, ARMS) στους οποίους παρατηρήθηκαν τα χαμηλότερα επίπεδα της νευροτροφίνης [219]. Ασθενείς με σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή φαίνεται να εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα BDNF στο πλάσμα, φαινόμενο που συσχετίστηκε με αύξηση στην εμφάνιση καταθλιπτικών επεισοδίων [220]. Σε πειράματα σε νεαρούς αρουραίους, η έκθεση σε στρες κατά τη νεαρή ηλικία οδήγησε σε αυξημένη μεθυλίωση του γονιδίου *BDNF* [221].



<u>Εικόνα 17:</u> Επιγενετικοί μηχανισμοί που επιδρούν στη μεταγραφική κατάσταση της χρωματίνης. Ο BDNF συμμετέχει στη διατήρηση ή εξαφάνιση των νευρωνικών συνάψεων, η οποία είναι πιθανό να επάγεται κατόπιν λήψης αποφάσεων μέσω μακροχρόνιας ενδυνάμωσης [222]. (Α) Χρωματίνη «έτοιμη» (poised) για μεταγραφή γονιδίων, κατόπιν εξωτερικού ερεθίσματος ή εμπειρίας. (Β) Η επιγενετική μνήμη επιτρέπει τη συντομότερη και ισχυρότερη επαγωγή της επανέκφρασης γονιδίων. (Γ) Θετική ανατροφοδότηση έκφρασης γονιδίων, επαγόμενη από τη δράση του BDNF. Η αυξημένη νευρωνική δραστικότητα επάγει την απελευθέρωση της κατασταλτικής MECP2 από τον υποκινητή του BDNF, οδηγώντας σε μια εξαρτώμενη από τον BDNF, αύξηση της έκφρασής του. Ο BDNF επάγει την απελευθέρωση της HDAC2 από τη χρωματίνη, με αποτέλεσμα αύξηση της ακετυλίωσης και επακόλουθη γονιδιακή έκφραση των νευροτροφινών, συμπεριλαμβανομένου του ιδίου [223].

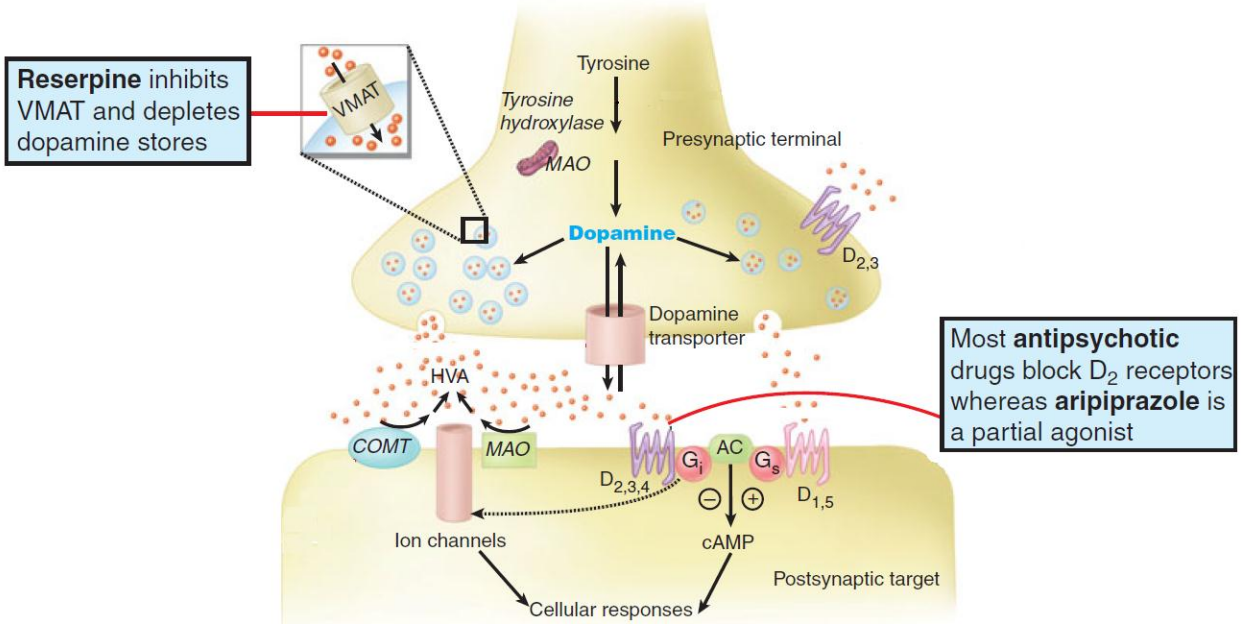
DRD1 (Dopamine Receptor D1)

Οι κατεχολαμίνες (ντοπαμίνη, επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη) παίζουν σημαντικό ρόλο στην απόκριση στο στρες, καθώς η απελευθέρωσή τους ακολουθείται από αύξηση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα για τη σύνθεση των ιδίων [224]. Υπάρχουν δύο τύποι υποδοχέων ντοπαμίνης, οι D1 και οι D2. Οι D1 υποδοχείς εμφανίζουν δύο ισομορφές, τις D1α (ή D1) και D1β (ή D5), ενώ οι D2 υποδοχείς εμφανίζουν τρεις ισομορφές, τις D2α (ή D2), D2β (ή D3) και D2c (ή D4). Λειτουργία των D1 υποδοχέων είναι η αύξηση της αδενυλικής κυκλάσης ενώ των D2 είναι η μείωση της αδενυλικής κυκλάσης και η παρεμπόδιση της απελευθέρωσης προλακτίνης. Οι D1α υποδοχείς έχουν μικρή συγγένεια για την ντοπαμίνη, ενώ οι D1β έχουν μεγαλύτερη. Οι υποδοχείς ντοπαμίνης είναι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (G-protein coupled receptors, GPCRs) και ενεργοποιούνται από προσδέτες όπως φωτόνια, αμίνες, λιπίδια, πεπτίδια και γλυκοπρωτεΐνες. Η ντοπαμίνη είναι παρούσα στις περισσότερες περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά τα βασικά νευρωνικά μονοπάτια που παίζουν σημαντικό ρόλο στη ντοπαμινεργική διαβίβαση είναι τρία. Το πρώτο μονοπάτι περιλαμβάνει νευράξονες που προβάλλουν από τη μέλαινα ουσία (substantia nigra) στο ραβδωτό (dorsal striatum). Αυτό το μονοπάτι εκφυλίζεται στη νόσο του Πάρκινσον. Στο δεύτερο μονοπάτι, νευρωνικά σώματα από το κοιλιακό καλυπτρικό πεδίο (ventral tegmental area) στέλνουν τους νευράξονές τους στον επικλινή πυρήνα του ραβδωτού (nucleus accumbens, striatum), στην αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο, τον προμετωπιαίο φλοιό και το φλοιό του προσαγωγίου (cingulate gyrus). Τέλος, από τον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου (arcuate nucleus) η ντοπαμίνη απελευθερώνεται στην πρόσθια υπόφυση [40].



Εικόνα 18: Τα βασικά ντοπαμινεργικά μονοπάτια του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Το γονίδιο *DRD1* (5q35.2) κωδικοποιεί τον υποδοχέα D1 της ντοπαμίνης και εντοπίζεται στο μετασυναπτικό άκρο της ντοπαμινεργικής σύναψης.



Εικόνα 19: Η ντοπαμινεργική σύναψη. Στο άκρο του μετασυναπτικού νευρώνα, οι υποδοχείς ντοπαμίνης προσδένουν τη ντοπαμίνη της σύναψης. Τα περισσότερα αντιψυχωτικά φάρμακα δρουν ως αναστολείς των D2 υποδοχέων, σε αντίθεση με την αριπιπραζόλη, η οποία δρα ως μερικός αγωνιστής τους [40].

Φαίνεται να υπάρχει μια συνεργιστική σχέση μεταξύ της δράσης του άξονα HPA και της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, καθώς το στρες και η δυσλειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού συσχετίζονται με νευροψυχιατρικές διαταραχές [225-227]. Έχει παρατηρηθεί πως η αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης καθώς και η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης οδηγεί σε αναδιαμόρφωση των δενδριτών. Συνεπώς, οι μεταβολές στη ντοπαμινεργική διαβίβαση που επάγονται από το στρες μπορεί να συμβάλλουν στη δενδριτική αναδιαμόρφωση [228]. Επίσης, η ενεργοποίηση του άξονα HPA, οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης στον εγκέφαλο [229, 230]. Η παρατηρούμενη αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης είτε λόγω έκθεσης σε στρεσογόνα ερεθίσματα είτε μετά το πέρας των κρίσιμων νεαρών ηλικιακών περιόδων, ίσως εκκινούν ντοπαμινεργικές διαδικασίες. Επιπλέον, αντιψυχωτικά φάρμακα τα οποία δρουν κατά κύριο λόγο στους υποδοχείς ντοπαμίνης, φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα κορτιζόλης και την έκλυση ACTH, σε συνδυασμό με τη μείωση των θετικών συμπτωμάτων της νόσου [231]. Η ενεργοποίηση του άξονα του στρες η οποία οδηγεί σε αύξηση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό, στα άτομα σε κίνδυνο για εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων, θα μπορούσε να επιβαρύνει την προϋπάρχουσα απορρυθμισμένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, δημιουργώντας έτσι ένα δίκτυο θετικής ανατροφοδότησης με αποτέλεσμα την πλήρη απορρύθμιση των ντοπαμινεργικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου και την εμφάνιση ψυχωτικών συμπτωμάτων [225]. Ο πολυμορφισμός του ενός νουκλεοτιδίου με rs4532 που εντοπίζεται στο γονίδιο *DRD1* φαίνεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μη-ανταπόκρισης στη

φαρμακευτική αγωγή (treatment resistance) ασθενών με σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο G φάνηκε να έχουν αυξημένη πιθανότητα μη-ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή, σε σχέση με άτομα ομόζυγα για το αλληλόμορφο A ή με ετερόζυγα άτομα [232-234]. Επιπλέον, η επιγενετική ρύθμιση των γονιδίων *DRD1* και *DRD2* φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και δειγμάτων ελέγχου, επηρεάζοντας την έκφραση των γονιδίων αυτών, συνεπώς και τη ντοπαμινεργική διαβίβαση [235].

Αλληλεπιδράσεις μορίων που σχετίζονται με την απόκριση στο στρες, δημιουργία επιγενετικής μνήμης και πιθανότητα προδιάθεσης

Πληθώρα νέων δεδομένων συνηγορούν υπέρ της άποψης πως οι εμπειρίες του παρελθόντος είναι πιθανό να καθορίζουν τη μελλοντική συμπεριφορά κάθε ατόμου. Οι επιγενετικές μεταβολές αποτελούν το μηχανισμό με τον οποίο τα στρεσογόνα περιβαλλοντικά ερεθίσματα εντυπώνονται στο γονιδίωμα, επάγοντας μόνιμες αλλαγές στη δομή του DNA, στη ρύθμιση και έκφραση γονιδίων καθώς και στη συμπεριφορική απόκριση [226]. Μια σφαιρικότερη προσέγγιση της άποψης αυτής, υποστηρίζει πως τα εντυπώματα (imprints) των πρώιμων εμπειριών με την μορφή επιγενετικών σημάτων στο γονιδίωμα, είναι ικανά να μεταβάλλουν τα νευρωνικά κυκλώματα που διαμεσολαβούν τη συμπεριφορική απόκριση και να συμβάλλουν στην εμφάνιση των ατομικών διαφορών [223]. Σε αναλογία με το ηλεκτροφυσιολογικό δυναμικό ενέργειας των νευρώνων (electrophysiological action potential, eAP), το γενωμικό δυναμικό ενέργειας (genomic action potential, gAP), περιγράφει τη συντονισμένη γονιδιακή απόκριση (genomic response) του εγκεφάλου στα ισχυρά περιβαλλοντικά ερεθίσματα [236]. Η απόκριση αυτή αφορά διάφορα επίπεδα βιολογικής οργάνωσης, από το επίπεδο κυττάρων, των νευρικών κυκλωμάτων, έως το επίπεδο του οργανισμού και της διατήρησης της ομοιόστασής του [236]. Στο κυτταρικό επίπεδο, το γενωμικό δυναμικό ενέργειας περιγράφει τις μεταβολές στην έκφραση γονιδίων γνωστών ως Immediate Early Genes που κωδικοποιούν μόρια-ρυθμιστές της κυτταρικής σηματοδότησης, μεταγραφικούς παράγοντες καθώς και ένζυμα που μεταβάλλουν το επιγενετικό προφίλ του γονιδιώματος [236-238]. Στο επίπεδο ενός μοναδικού κυτταρικού τύπου, το ερέθισμα από ένα συγκεκριμένο συμπεριφορικό πλαίσιο θα μπορούσε να μεταφράζεται, ως διαφορετική γονιδιακή έκφραση στα πλαίσια του εκάστοτε περιβαλλοντικού μοτίβου [239]. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα που αφορά στη δημιουργία μνήμης στον ιππόκαμπο αρουραίων, απουσία ηλεκτροφυσιολογικού δυναμικού ενέργειας. Στην περίπτωση αυτή, το gAP θα μπορούσε ως ανεξάρτητος μηχανισμός να συμβάλλει στην εγκαθίδρυση μνήμης [240]. Εκτός του ότι διαφορετικές εμπειρίες πυροδοτούν διαφορετικά πρότυπα γονιδιακής ενεργοποίησης και έκφρασης στον εγκέφαλο, τα διαφορετικά επίπεδα έκφρασης ενός γονιδίου αναλόγως της εγκεφαλικής δομής όπου εκφράζεται είναι πιθανό να συμβάλλουν σε διαφορετικές συμπεριφορικές αποκρίσεις. Δύο διακριτές λειτουργίες του gAP θα μπορούσαν να αφορούν πρώτον, τη γονιδιακή έκφραση που επάγει μεταβολές στη συναπτική πλαστικότητα για τη δημιουργία μνήμης και δεύτερον, τη διατήρηση της ομοιόστασης, κατά την οποία η επαγώμενη από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα γονιδιακή έκφραση ρυθμίζει την απόκριση των νευρωνικών δικτύων στο εκάστοτε ερέθισμα [239]. Πιθανά, η πρώτη επαγωγή της έκφρασης

γονιδίων κατόπιν περιβαλλοντικού ερεθίσματος, θα μπορούσε να αφορά την κωδικοποίηση της προσωπικής εμπειρίας, ενώ η μετέπειτα επαγωγή της γονιδιακής έκφρασης θα μπορούσε να διαμεσολαβεί μια συνολική ομοιοστατική μεταβολή στη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου. Συνεπώς, η επιγενετική μνήμη είναι πιθανό να αφορά επιγενετικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από μεμονωμένα γεγονότα, συμβάλλοντας στη διαμόρφωση της χρωματίνης για άμεση απόκριση μέσω έκφρασης γονιδίων (μεταγραφική μνήμη, transcriptional memory) σε περίπτωση επανέκθεσης σε παρόμοια ερεθίσματα [241-243]. Αναφορικά με την απόκριση στο στρες, το γενωμικό δυναμικό ενέργειας συσχετίζει στρεσογόνες εμπειρίες και σχηματίζει μελλοντικές αποκρίσεις σε παρόμοιες στρεσογόνες καταστάσεις. Οι υποδοχείς GR καταλύουν έναν καταρράκτη γονιδιακής έκφρασης που ξεκινάει 30-60 λεπτά μετά την έκθεση στο στρεσογόνο ερέθισμα και κορυφώνεται 3-6 ώρες αργότερα. Αυτό το φαινόμενο που συμβαίνει τόσο στον εγκέφαλο όσο και στους περιφερικούς ιστούς μπορεί να ρυθμίζει τη νευροενδοκρινική απόκριση σε βάθος χρόνου μηνών, καθορίζοντας έτσι τη συμπεριφορική απόκριση [244]. Συνοπτικά, η έκθεση σε στρεσογόνα ερεθίσματα είναι πιθανό να οδηγεί σε μόνιμες αλλαγές στο γενωμικό δυναμικό ενέργειας μέσω επιγενετικών μεταβολών σε περιοχές υποκινητών και ενισχυτών γονιδίων. Πρώιμες στρεσογόνες εμπειρίες είναι πιθανό να καθορίζουν τη μελλοντική απόκριση στο στρες, μεταβάλλοντας το κατώφλι αντίληψης των εκάστοτε ερεθισμάτων ως στρεσογόνα ή μη. Η απόκριση στο στρες περιλαμβάνει πολυάριθμους παράγοντες που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους άμεσα ή έμμεσα σε ένα πολύπλοκο δίκτυο. Η διαχείριση της εμφάνισης νευροψυχιατρικών διαταραχών και ιδιαίτερα η απόκριση ατόμων με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο στη φαρμακευτική απόκριση, χρήζει εξατομικευμένης προσέγγισης για να καταστεί όσο το δυνατόν αποτελεσματικότερη. Ένα βιολογικό υπόβαθρο ευάλωτο (at-risk) για την εμφάνιση ψυχωτικού επεισοδίου, σε συνδυασμό με στρεσογόνα περιβαλλοντικά ερεθίσματα τα οποία είναι πιθανό να επιβαρύνουν το επιγονιδίωμά του, θα μπορούσαν να έχουν ισχυρή επίδραση στην εκδήλωση της νόσου. Δεδομένης της αδυναμίας μεταβολής του ατομικού γενετικού υποβάθρου και λαμβάνοντας υπόψιν τη δυναμική φύση των επιγενετικών τροποποιήσεων στη σηματοδότηση μέσω γλυκοκορτικοειδών (*NR3C1, NR3C2*, *FKBP5*), στη σεροτονινεργική και ντοπαμινεργική διαβίβαση (*SLC6A4, DRD1, DRD2*) αλλά και σε επίπεδο νευροτροφινών (*BDNF*), φαίνεται πως η επιγενετική αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο επιστημονικό κλάδο στην αποκρυπτογράφηση του μηχανισμού εγκαθίδρυσης νευροψυχιατρικών διαταραχών αλλά και στη θεραπεία τους.

Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικές προσεγγίσεις στη σχιζοφρένεια

Ιστορική Αναδρομή

Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως περιγράφονται από τη σύγχρονη επιστημονική κοινότητα, ήταν δύσκολο να γίνουν αντιληπτές ή να περιγραφούν επακριβώς από ιατρούς και φιλοσόφους σε παλαιότερες εποχές. Στην αρχαία Ελλάδα ως ψυχικές νόσοι περιγράφηκαν η μανία, η μελαγχολία, η φρενίτιδα και άλλες, οι οποίες θεωρούνταν αποτέλεσμα της αλλοίωσης της ισορροπίας των βασικών στοιχείων του σώματος ή του πνεύματος. Συγκεκριμένα, τα μέλη της Δογματικής Σχολής, τα οποία

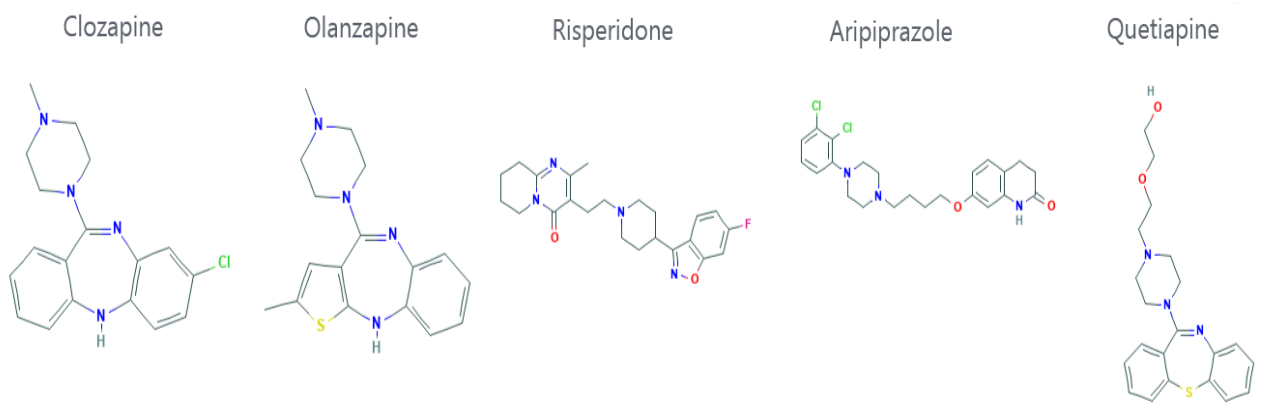
υποστήριζαν τις ιπποκρατικές αρχές, πίστευαν πως οι σωματικές διαταραχές ήταν αποτέλεσμα των δυσλειτουργιών και ανισορροπιών των χυμών του σώματος, ενώ τα μέλη της Πνευματικής Σχολής υποστήριζαν πως οι διαταραχές αυτές προέκυπταν από αλλοίωση της ποιότητας των χυμών και τη διέλευση αέρα (του πνεύματος) από το σώμα [245]. Συμπεριφορές που θα μπορούσαν να θεωρηθούν συμπτώματα μείζονος ψυχικής νόσου, έγιναν αντιληπτές και καταγράφηκαν κατά την αρχαιότητα από διάφορους Έλληνες ιατρούς του 2^{ου} αιώνα, μεταξύ των οποίων ο Αρεταίος ο Καππαδόκης και ο Σώρανος ο Εφέσιος [246]. Οι περιγραφές ασθενών με συμπτώματα που σήμερα θα αποκαλούσαμε ψυχωτικά, αυξάνονται ραγδαία μετά το 1800, ενώ επικρατούν τρεις βασικές υποθέσεις γύρω από το μεγάλο αριθμό νοσούντων. Προσπαθώντας να αιτιολογήσει την ξαφνική αύξηση ασθενών αυτής της περιόδου, ο αμερικανός ψυχίατρος Edwin Fuller Torrey υποστήριζε πως η σχιζοφρένεια είναι μια νόσος-παράγωγο της βιομηχανοποίησης των κοινωνιών (Industrialization Hypothesis) [247-250]. Κατά την περίοδο 1800 έως 1900 υποστηρίζεται πως η εκ νέου ενσωμάτωση του γενετικού υλικού ενός ιού ή βακτηρίου στο ανθρώπινο γονιδίωμα ή μια ανοσολογική απόκριση στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα υπήρξαν η γενεσιουργός αιτία της νόσου. Μια άλλη υπόθεση γύρω από την αύξηση των καταγεγραμένων περιστατικών, υποστηρίζει πως η σχιζοφρένεια υπήρξε παρούσα σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ιστορίας αλλά δεν περιγράφηκε επαρκώς λόγω του εκάστοτε κοινωνικού, πολιτισμικού και επιστημονικού υποβάθρου (The Permanence View) [251]. Συγκεκριμένα, η έλλειψη καταγραφών περιστατικών της νόσου είναι πιθανό να οφείλεται στη δυσκολία διάγνωσης από τους ιατρούς της εποχής, στο μικρό αριθμό εξειδικευμένων επιστημόνων καθώς και στα ίδια τα γνωσιακά συμπτώματα που διακρίνουν τη νόσο, καθιστώντας δύσκολη την περιγραφή των συμπτωμάτων από τους ασθενείς [251]. Η τρίτη υπόθεση (The Discontinuity Hypothesis) υποστηρίζει πως η διάγνωση της σχιζοφρένειας δεν μπορεί να υπάρξει χωρίς την ψυχιατρική ταξινόμηση, επομένως αποτελεί ένα επιστημονικό ανάπτυγμα (formulation) της ιστορικής περιόδου κατά την οποία αυτή περιγράφηκε ευρέως [252, 253]. Βάσει αυτής της υπόθεσης, ο ορισμός της σχιζοφρένειας και του φάσματος των νευροψυχιατρικών διαταραχών, εξελίχθηκε παράλληλα με την εξέλιξη της γλώσσας, των αξιών και του πολιτισμού της εκάστοτε κοινωνίας και δεν αντικατοπτρίζει μια νόσο σταθερή, αλλά εξελισσόμενη ανά τους αιώνες. Υπό αυτό το πρίσμα, η διάγνωση αποτελεί κοινωνικό κατασκεύασμα, συνεπώς ο εκάστοτε ορισμός της νόσου σε διαφορετικές χρονικές περιόδους αντικατοπτρίζει κατηγορίες νοσούντων διακριτές μεταξύ τους, λόγω γλώσσας, πολιτισμικών αλλαγών και επιστημονικού μοντέλου [254]. Η συσσώρευση πληθυσμού που δημιούργησε συνθήκες έλλειψης ανοχής απέναντι στον ψυχικά πάσχοντα αλλά και η θεραπευτική αισιοδοξία που προέκυψε με τη γεννηση της Ψυχιατρικής οδήγησε σε αυτό που ο γάλλος φιλόσοφος Michel Foucault ονόμασε «Μεγάλο Εγκλεισμό», την συγκέντρωση δηλαδή των παραφρόνων υπό το ιατρικό βλέμμα στα Άσυλα [255]. Το 1896, ο Emil Kraepelin, μέσα από το σύγγραμμά του *Compendium der Psychiatrie*, εξέλιξε και διαμόρφωσε την έννοια της dementia praecox μέσω των κλινικών του παρατηρήσεων, συμπεραίνοντας πως η νόσος χαρακτηρίζεται από προοδευτική αποδιοργάνωση της προσωπικής ζωής και της βούλησης του ατόμου με κυρίαρχες τις διαταραχές του συναισθήματος [256-258]. Τη μεγαλύτερη συνεισφορά στο πεδίο της έρευνας, εκτός από τις απόψεις του γύρω από το βιολογικό υπόβαρθο των νευροψυχιατρικών διαταραχών, αποτέλεσε η εμπειρική του παρατήρηση στην πορεία της νόσου, χάρη στην οποία κατηγοριοποίησε τους ασθενείς βάσει της πιθανής έκβασης της ασθένειας [258]. Το 1911, ο Eugen Bleuler χρησιμοποίησε για πρώτη φορά τον όρο σχιζοφρένεια, προσπαθώντας να περιγράψει ένα σύνολο ασθενειών (ομάδα σχιζοφρενειών), για τις οποίες θεωρούσε πως είχαν κοινά κλινικά χαρακτηριστικά αλλά διέφεραν ως προς τη θεραπευτική

αντιμετώπισή τους [254]. Σε αντίθεση με τους Kraepelin και Bleuler, που επισήμαναν την αποδιοργάνωση της προσωπικότητας ως κύριο χαρακτηριστικό, ο Kurt Schneider χαρακτήρισε ορισμένα από τα συμπτώματα της νόσου, διαχωρίζοντάς τα σε συμπτώματα α' και β' τάξης. Τα συμπτώματα α' τάξης περιελάμβαναν μεταξύ άλλων, τις ακουστικές ψευδαισθήσεις και την παραποίηση της πραγματικότητας. Ο Karl Jung το 1903 διέκρινε και περιέγραψε τις διαταραχές των συνειρμών στα άτομα που νοσούσαν, ενώ ο Sigmund Freud το 1915 εισήγαγε τον όρο «Narcissistic Neurosis», για να εξηγήσει την εμπειρία της ψύχωσης μέσω της έννοιας του Ασυνείδητου (The Unconscious) [259]. Τα επιστημονικά επιτεύγματα που διαμόρφωσαν και συνεχίζουν να εξελίσσουν τη σύγχρονη άποψη γύρω από τις νευροψυχιατρικές διαταραχές, περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη συσχέτιση του γενετικού υποβάθρου με τις ψυχιατρικές νόσους από τον Franz Kallmann, ο οποίος υπογράμμισε το ρόλο της κληρονομησιμότητας στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή, την ανάπτυξη των τεχνικών απεικόνισης του εγκεφάλου (imaging), καθώς και τη δημιουργία ζωικών μοντέλων, απαραίτητων για τη μελέτη των διαταραχών αυτών [258, 260]. Κατά τη διάρκεια των 1960 και 1970 η θεραπεία της σχιζοφρένειας περιελάμβανε μεθόδους περισσότερο ή λιγότερο παρεμβατικές. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, οι περισσότερες θεραπείες των νευροψυχιατρικών διαταραχών διεξάγονταν σε κρατικά νοσοκομεία ή άσυλα, όπου νοσηλευόταν μεγάλος αριθμός ασθενών. Μια από αυτές ήταν η υδροθεραπεία (Hydrotherapy), η οποία εφαρμοζόταν κατά τη διάρκεια ενός ψυχωτικού επεισοδίου. Οι ασθενείς τοποθετούνταν σε λουτρό με ζεστό νερό, όπου και παρέμεναν μέχρι το πέρας του επεισοδίου. Μια ακόμη μέθοδος, που αρχικά εφαρμόστηκε από τον Manfred Sakel, καθηγητή ψυχιατρικής στο Πανεπιστήμιο της Βιέννης, ήταν η θεραπεία με υπογλυκαιμικό κώμα (Insulin Shock Therapy), την οποία εμπνεύστηκε από τις παρατηρήσεις του σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης μορφίνης κατά τη διάρκεια του διαβητικού τους κώματος. Συγκεκριμένα παρατήρησε πως οι ασθενείς ξυπνούσαν από το κώμα χωρίς να έχουν επιθυμία για μορφίνη. Από τις παρατηρήσεις του αυτές συμπέρανε πως επάγοντας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ένα ινσουλινικό σοκ, θα τους προκαλούσε μια υπογλυκαιμική κατάσταση, με αποτέλεσμα μείωση των συμπτωμάτων τους. Η θεραπεία του αυτή, αποτέλεσε διαδικασία ρουτίνας σε περισσότερες από 100 ψυχιατρικές κλινικές στις ΗΠΑ, ιδιαίτερα στις αρχές του 1960. Η ψυχοχειρουργική (Psychosurgery) εισήλθε στο θεραπευτικό προσκήνιο από τον Πορτογάλο νευρολόγο Egas Moniz, ο οποίος περιέγραψε για πρώτη φορά το 1935 το περιστατικό ενός χιμπατζή από τον εγκέφαλο του οποίου είχαν αφαιρεθεί οι πρόσθιοι λοβοί, χαρακτηρίζοντάς τον ως πειθήνιο και πρόθυμο να εκτελέσει εργασίες στις οποίες εναντιωνόταν πριν την λοβοτομή. Ο Moniz, θεωρώντας πως οι ψυχικά ασθενείς εμφανίζουν δυσλειτουργίες στις νευρωνικές συνάψεις των πρόσθιων λοβών τους, διεξήγαγε το πρώτο του «επιτυχημένο» ψυχοχειρουργείο το 1935. Για την συνεισφορά του στην ψυχιατρική, έλαβε το βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας/Ιατρικής, το 1949 [254, 261]. Το 1950 ο Paul Charpentier ξεκίνησε την έρευνά του γύρω από μια φαινοθειαζίνη, την χλωροπρομαζίνη (θοραζίνη), δραστική ουσία την οποία ανέπτυξε με σκοπό να χρησιμοποιηθεί ως αντιισταμινικό, κατά των αλλεργιών. Η ουσία αυτή πρωτοχρησιμοποιήθηκε από τον γάλλο αναισθησιολόγο Henri Laborit ως ισχυρό αναισθητικό, για τη μείωση των αντιδράσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κατόπιν των κλινικών δοκιμών της χλωροπρομαζίνης, οι Γάλλοι ψυχίατροι Pierre Deniker και Jean Delay, χορήγησαν το φάρμακο αυτό ως αντιψυχωτικό. Έως το 1954, υπολογίζεται πως η χλωροπρομαζίνη χορηγήθηκε σε 2 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ [254, 258]. Σχεδόν μια δεκαετία αργότερα, έγινε γνωστό πως ενώ η χλωροπρομαζίνη και

παρόμοιες δραστικές ουσίες μπορούσαν να μειώσουν τα θετικά συμπτώματα της νόσου, ταυτόχρονα προκαλούσαν σημαντικές παρενέργειες.

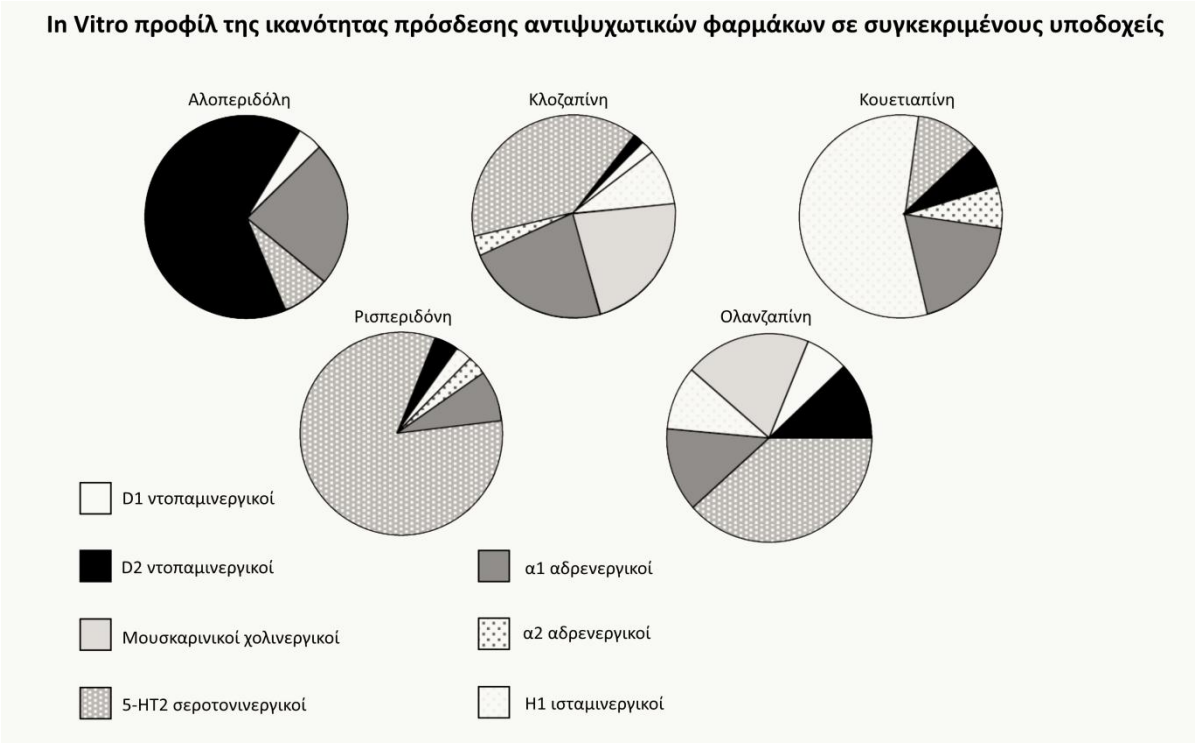
Αντιψυχωτικά Φάρμακα: Πρώτης Γενιάς (Τυπικά) και Δεύτερης Γενιάς (Άτυπα)

Τα πρώτης γενιάς αντιψυχωτικά περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων την αλοπεριδόλη, η οποία δρα κυρίως ως ανταγωνιστής των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 του εγκεφάλου [262, 263]. Στη λειτουργία αυτή αποδίδεται η αντιψυχωτική τους δράση. Στη θεραπεία με το πρώτο ή δεύτερο αντιψυχωτικό που θα επιλεγεί, εφόσον ληφθεί σε ικανή δόση και για χρονικό διάστημα τουλάχιστον έξι εβδομάδων, ανταποκρίνονται τα θετικά συμπτώματα του 70% περίπου των ασθενών που βιώνουν ένα πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο [264, 265]. Καθώς τα αντιψυχωτικά φαίνεται να έχουν μεταξύ τους παρόμοια αποτελεσματικότητα, η επιλογή για τη χορήγησή τους γίνεται βάσει του σχετικού προφίλ παρενεργειών τους. Σημαντικές παρενέργειες αποτελούν τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα (extrapyramidal side effects, EPSEs) τα οποία περιλαμβάνουν την οξεία δυστονία (dystonia), την ακαθισία (akathisia), τον παρκινσονισμό (Parkinsonism) και την όψιμη δυσκινησία (tardive dyskinesia, TD) [266]. Επιπλέον, είναι πιθανό να προκαλέσουν μεταξύ άλλων, ανηδονία (anhedonia), απορρύθμιση της θερμοκρασίας σώματος (temperature dysregulation) και υπερπρολακτιναιμία (hyperprolactinaimia) [262]. Οι παρενέργειες αυτές φαίνεται να εμφανίζονται σε ποσοστό 75-90% των ασθενών που λαμβάνουν κυρίως τυπικά αντιψυχωτικά και αυξάνονται αναλόγως της δοσολογίας [263, 267]. Η κλοζαπίνη (clozapine), το πρώτο άτυπο αντιψυχωτικό, ανακαλύφθηκε το 1960 αλλά αποσύρθηκε λόγω της ακοκκιοκυτταραιμίας (agranulocytosis) που προκαλεί, για να επανεισαχθεί στην κλινική πράξη κατά το 1990 [268]. Κατόπιν της έναρξης της θεραπείας με κλοζαπίνη, κρίνεται απαραίτητος ο εβδομαδιαίος αιματολογικός έλεγχος τους πρώτους έξι μήνες, αλλά και μετέπειτα έλεγχος ανά δύο εβδομάδες για την πρόληψη της ακοκκιοκυτταραιμίας [269]. Η κλοζαπίνη θεωρείται το αποτελεσματικότερο αντιψυχωτικό για την αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων, αλλά και λόγω του κινδύνου της ακκοκιοκυτταραιμίας που προκαλεί, αποτελεί αντιψυχωτικό δεύτερης γραμμής και επιφυλάσσεται για τις περιπτώσεις των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιψυχωτικά. Οι περιπτώσεις αυτές χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικές στη θεραπεία μορφές σχιζοφρένειας (Treatment Resistant Schizophrenia, TRS) [265, 270]. Ο όρος «άτυπα αντιψυχωτικά» χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να δωθεί έμφαση στο γενονός ότι αποτελούν μια ξεχωριστή κατηγορία φαρμάκων, εξίσου αποτελεσματικών αλλά με μικρότερη πιθανότητα πρόκλησης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων. Τα δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων, την ολανζαπίνη (olanzapine), τη ρισπεριδόνη (risperidone), την κουετιαπίνη (quetiapine), την αριπιπραζόλη (aripiprazole) και πλέον χρησιμοποιούνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία κατά των ψυχωτικών συμπτωμάτων [271].



Εικόνα 20: Παρουσιάζονται οι δισδιάσταστες μορφές των δραστικών ουσιών των άτυπων αντιψυχωτικών. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/

Οι παρενέργειες των δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικών περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων αύξηση σωματικού βάρους (ολανζαπίνη, κλοζαπίνη), πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, υπερκορτιζολαιμία, υπόταση, υπερπρολακτιναιμία (ρισπεριδόνη) και ακοκκιοκυτταραιμία (κλοζαπίνη) [262]. Οι φαρμακευτικές ουσίες με αντιψυχωτική δράση εμφανίζουν ικανότητα πρόσδεσης σε διαφόρων ειδών υποδοχείς του κεντρικού νευρικού συστήματος, περιλαμβανομένων των ντοπαμινεργικών, μουσκαρινικών χολινεργικών, σεροτονινεργικών, αδρενεργικών και ισταμινικών. In vitro μελέτες των προφίλ πρόσδεσης των αντιψυχωτικών σε ειδικούς υποδοχείς υποδεικνύουν την ικανότητα δράσης των αντιψυχωτικών και σε άλλα συστήματα, εκτός από το ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου [263]. Η σχετικά υψηλή αυτή συγγένεια πρόσδεσης σε διαφορετικούς υποδοχείς (5-HT2 σεροτονινεργικούς) από τους D2 ντοπαμινεργικούς, υποδηλώνει πως η αντιψυχωτική τους δράση, με αποτέλεσμα την ύφεση των συμπτωμάτων, δεν μπορεί να αποδοθεί εξολοκλήρου σε έναν μηχανισμό ή τύπο υποδοχέων. Η ιδιαίτερη δράση της κλοζαπίνης παραδείγματος χάριν, πιθανότατα είναι αποτέλεσμα της ικανότητας πρόσδεσής της σε διαφόρους τύπους υποδοχέων. Για το λόγο αύτο, είναι πολύ σημαντική η σύνθεση νέων δραστικών φαρμάκων τα οποία να μιμούνται την ικανότητα αντιψυχωτικής δράσης της κλοζαπίνης, στοχεύοντας όμως στη μείωση εμφάνισης των αντίστοιχων παρενεργειών [272].



Εικόνα 21: Για κάθε αντιψυχωτικό δεύτερης γενιάς, απεικονίζεται το προφίλ πρόσδεσης σε υποδοχείς του εγκεφάλου, συγκρινόμενο ως την αλοπεριδόλη σε συνθήκες in vitro. Η αλοπεριδόλη αποτελεί κατά βάση ανταγωνιστή των D_2 υποδοχέων ντοπαμίνης, ταυτόχρονα όμως προσδένεται και σε D_1 ντοπαμινεργικούς, α_1 αδρενεργικούς και 5-HT_2 σεροτονινεργικούς υποδοχείς. Η κλοζαπίνη με την πρόσδεσή της επηρεάζει ποικιλία υποδοχέων, κυρίως 5-HT_2 σεροτονινεργικούς και πολύ λιγότερο D_1 και D_2 ντοπαμινεργικούς. Η κουετιαπίνη φαίνεται να δεσμεύει σε μεγάλο βαθμό H_1 ισταμινεργικούς υποδοχείς. Η ρισπεριδόνη δεσμεύει κατά βάση 5-HT_2 σεροτονινεργικούς, ενώ η ολανζαπίνη κυρίως 5-HT_2 σεροτονινεργικούς, μουσκαρινικούς χολινεργικούς και D_2 ντοπαμινεργικούς [263].

Επιγενετική δράση αντιψυχωτικών φαρμάκων

Η μελέτη της επιγενετικής δράσης των αντιψυχωτικών φαρμάκων αποτελεί νέο και ταχύτατα αναπτυσσόμενο κλάδο στη διερεύνηση του μηχανισμού δράσης των ουσιών αυτών κατά τη θεραπεία νευροψυχιατρικών διαταραχών. Η δυσκολία εντοπισμού ενός τέτοιου μηχανισμού έγκειται στην αδυναμία διερεύνησης της δράσης του στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Οι μελέτες που αφορούν πληθυσμούς ασθενών περιστρέφονται είτε γύρω από την ανάλυση δειγμάτων περιφερικού αίματος, οι οποίες ενώ αντικατοπτρίζουν μια γενική εικόνα της δράσης των αντιψυχωτικών στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αδυνατούν να εξηγήσουν τα ακριβή ενδοκυτταρικά μονοπάτια δράσης τους, είτε από ιστούς ασθενών post-mortem τα οποία είναι ενδεικτικά συγκεκριμένων χρονικών στιγμών (timepoints), χωρίς όμως να μπορούν να καλύψουν με ασφάλεια ενδιάμεσες περιόδους της ζωής του ατόμου. Από μελέτες

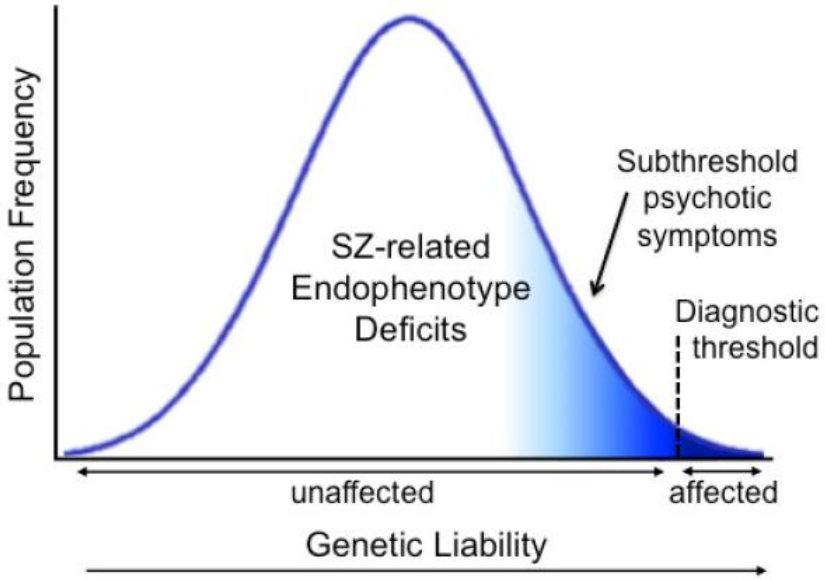
σε ζωικά πειραματικά μοντέλα, μέχρι στιγμής έχουν προκύψει διάφορες ενδείξεις για την πιθανή δράση των αντιψυχωτικών στη γονιδιακή έκφραση και κατά συνέπεια στον ατομικό φαινότυπο [273]. Η υπερμεθυλίωση υποκινητών γονιδίων, που κατά κανόνα μειορρυθμίζει την έκφρασή τους, ελέγχεται από τις DNA μεθυλοτρανσφεράσες, ένζυμα με μεγάλη έκφραση στον εγκεφαλικό ιστό. Αλλαγές της έκφρασης μεθυλοτρανσφερασών επάγουν επιγενετικές αλλαγές σε πληθώρα υποκινητών γονιδίων του εγκεφάλου. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως φάρμακα όπως η κλοζαπίνη, η κουετιαπίνη και η ολανζαπίνη, σε αντίθεση με την αλοπεριδόλη και τη ρισπεριδόνη, επάγουν επιγενετικές αλλαγές με αποτέλεσμα την αναδιοργάνωση της χρωματίνης αλλά και την απομεθυλίωση σε υποκινητές GABAεργικών γονιδίων [273]. Η μεθυλίωση του DNA και οι επιγενετικές τροποποιήσεις των ιστονών σε γονίδια που ρυθμίζουν τη λειτουργία GABAεργικών και γλουταματεργικών νευρώνων έχουν ενοχοποιηθεί ως ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς εκδήλωσης νευροψυχιατρικών διαταραχών. Η νευρωνική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια είναι πιθανό να οφείλεται σε επιγενετική μειορρύθμιση της έκφρασης γονιδίων όπως η ρεελίνη (RELN) και η 67-αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος (GAD67) [274-276]. Η ρεελίνη αποτελεί μια εξωκυτταρική πρωτεΐνη που εντοπίζεται σε GABAεργικούς νευρώνες του φλοιού, του ιπποκάμπου και σε δομές των βασικών γαγγλίων, όπως ο κερκοφόρος πυρήνας (caudate nucleus) και το κέλυφος (putamen). Οι περιοχές αυτές φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση συμπτωμάτων ψύχωσης [227, 277]. Επιπλέον, η ρεελίνη προσδένεται σε ειδικούς υποδοχείς λιποπρωτεϊνών που διαμεσολαβούν τη φαρμακολογική δράση ουσιών [86]. Η πρωτεΐνη αυτή συμμετέχει σε σηματοδοτικά μονοπάτια νευρωνικής ανάπτυξης καθώς και νευρωνικής πλαστικότητας [278]. Το ένζυμο GAD67 εμπλέκεται στο βιοσυνθετικό μονοπάτι του GABA, καταλύοντας τη μετατροπή του γλουταμικού σε γ-αμινοβουτυρικό. Σε post mortem εγκεφαλικούς ιστούς ασθενών με σχιζοφρένεια, παρατηρούνται μειωμένα επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης των RELN και GAD67 [276, 279-281]. Επιπλέον, οι υποκινητές των γονιδίων αυτών φαίνεται να είναι υπερμεθυλιωμένοι, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [105, 282]. Έχει προταθεί επίσης, πως τα επίπεδα mRNA των γονιδίων αυτών ρυθμίζονται σε GABAεργικούς νευρώνες μέσω μεθυλίωσης των υποκινητών τους [283]. Επίσης, οι GABAεργικοί νευρώνες που εκφράζουν RELN και GAD67 παρουσιάζουν αυξορρύθμιση των επιπέδων mRNA των DNMT1, DNMT3a [87, 95]. Οι παραπάνω παρατηρήσεις, υποδεικνύουν πως η μειορρύθμιση των RELN, GAD67 σε εγκεφάλους ασθενών με σχιζοφρένεια, είναι πιθανό να διαμεσολαβείται από υπερμεθυλίωση των υποκινητών των γονιδίων αυτών, από τις DNMTs [273, 284]. Σε ένα μοντέλο πειραματοζώων, στο οποίο χορηγήθηκε μεθειονίνη για την επαγωγή μεθυλίωσης του γονιδιώματός τους, παρατηρήθηκε πως η υπερμεθυλίωση των υποκινητών των γονιδίων RELN και GAD67 στον μετωπιαίο φλοιό και στο ραδβωτό, η οποία αντιστράφηκε κατόπιν χορήγησης κλοζαπίνης ή σουλπιρίδης, ενώ μετά από χορήγηση αλοπεριδόλης ή ολανζαπίνης δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στη μεθυλίωση. Παρατηρήθηκε επιπλέον πως ο συνδυασμός των αντιψυχωτικών (κλοζαπίνη ή σουλπιρίδη) με βαλπροϊκό οξύ (valproic acid, VPA), το οποίο αποτελεί αναστολέα των αποακετυλασών των ιστονών (HDAC inhibitor), επιτάχυνε την απομεθυλίωση των υποκινητών των παραπάνω γονιδίων. Η κλοζαπίνη και το βαλπροϊκό φαίνεται να επιδρούν τροποποιώντας τα αμινοξικά κατάλοιπα λυσίνης στις ιστονικές ουρές των νουκλεοσωμάτων, μέσω ακετυλίωσης ή μεθυλίωσης, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα mRNA και πρωτεΐνης γονιδίων GABAεργικών νευρώνων όπως του GAD67 [285]. Σε ένα πειραματικό μοντέλο σχιζοφρένειας που εφαρμόστηκε περιγεννητικά σε νεαρούς μύες, στους οποίους κατόπιν χορηγήθηκε κλοζαπίνη σε συνδυασμό με βαλπροϊκό, παρατηρήθηκε εξομάλυνση όλων των συμπεριφορικών αλλαγών των νεαρών ζώων, που χαρακτηρίζονται ως τυπικές του φαινοτύπου της ασθένειας. Επιπλέον,

η χορήγηση κλοζαπίνης φάνηκε να οδηγεί σε μείωση της παρατηρούμενης υπερέκφρασης της DNMT1, αναστέλλοντας την πρόσδεσή της στους υποκινητές των γονιδίων *Gad1, Reln* και *Bdnf* με αποτέλεσμα επαγωγή της απομεθυλίωσής τους [286, 287]. Παρότι οι απόψεις για την επιγενετική δράση των αντιψυχωτικών διίστανται, όλο και περισσότερα επιστημονικά δεδομένα έρχονται στο φως, αναφορικά με τις τροποποιήσεις που οι ουσίες αυτές ενδέχεται να προκαλούν. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να διασαφηνιστεί κατά πόσο οι επιγενετικές τροποποιήσεις που προκαλούνται από τα αντιψυχωτικά φάρμακα είναι πιθανό να συντηρούνται στο γονιδίωμα, επάγοντας μόνιμες αλλαγές με σταθερή επίδραση στο φαινότυπο.

Ενδοφαινότυπος-Εξατομικευμένη Θεραπεία-Προοπτικές

Βασικό περιορισμό στην έρευνα των νευροψυχιατρικών διαταραχών και συγκεκριμένα της σχιζοφρένειας αποτελεί η ιδιαίτερη ετερογένεια τόσο ως προς τη γενεσιουργό αιτία όσο και ως προς τον κλινικό φαινότυπο μεταξύ των ασθενών, παράγοντες που δυσχεραίνουν την εύρεση ξεκάθαρης 1:1 σχέσης μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου. Η πληθώρα συμπτωμάτων (θετικών, αρνητικών και γνωσιακών) σε συνδυασμό με τη δυσκολία εντοπισμού ενός πιθανού γενετικού υποβάθρου που να διακρίνει τουλάχιστον ένα μέρος του πληθυσμού ασθενών, καθιστούν απαραίτητο τον εντοπισμό πιθανών διαγνωστικών αλλά και θεραπευτικών βιοδεικτών της νόσου [288]. Οι διαγνωστικοί βιοδείκτες κατατάσσονται σε τρεις ευρύτερες κατηγορίες (trait, state, endophenotype) [289]. Στην κατηγορία των «σταθερών» βιοδεικτών (trait biomarkers) θα μπορούσαν να ανήκουν, μεταξύ άλλων, οι πολυμορφισμοί του ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) χαρακτηριστικό των οποίων είναι πως προϋπάρχουν της εκδήλωσης της νόσου, κατά τη διάρκεια των συμπτωμάτων αλλά και κατόπιν της ύφεσής τους. Μια άλλη κατηγορία βιοδεικτών, οι «κατά συνθήκη» βιοδείκτες (state biomarkers) έχουν το χαρακτηριστικό της παροδικότητας. Συγκεκριμένα, διαταράσσονται κατά την εκδήλωση της νόσου αλλά τα επίπεδά τους εξομαλύνονται με την ύφεση των συμπτωμάτων. Ένα παράδειγμα θα μπορούσαν να αποτελούν τα επίπεδα ορμονών, χαρακτηριστικά διαφόρων ασθενειών. Τέλος, ως κατηγορία βιοδείκτη θα μπορούσε να χαρακτηριστεί και ο ενδοφαινότυπος (endophenotype). Αναλόγως της νόσου και των ευρημάτων που έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωσή της, ο ενδοφαινότυπος μπορεί να θεωρηθεί και υποκατηγορία των «σταθερών βιοδεικτών» [289]. Οι Gottesman και Gould διατύπωσαν πέντε κριτήρια, βάσει των οποίων μπορεί να προσδιοριστεί ένας ενδοφαινότυπος. Συγκεκριμένα, για να αποτελέσει ενδοφαινότυπο ένα χαρακτηριστικό, θα πρέπει να συνδέεται (association) με την ασθένεια στον πληθυσμό, να έχει κληρονομησιμότητα, να μην εμφανίζεται «κατά συνθήκη» (state-independent), να συνυπάρχει (co-segregation) με την ασθένεια σε οικογένειες πασχόντων καθώς και να εμφανίζεται με υψηλότερη συχνότητα σε υγιείς συγγενείς ατόμων που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο, απ'ότι στο γενικό πληθυσμό [290, 291]. Η χρηστικότητα του ενδοφαινότυπου στις νευροψυχιατρικές διαταραχές προϋποθέτει πως αποτελεί σταθερό, πιθανά κληρονομήσιμο χαρακτηριστικό και αξιόπιστα μετρήσιμο. Δεδομένου του ότι ο ενδοφαινότυπος μπορεί να περιγράφει τη διαμεσολάβηση της σύνδεσης γονοτύπου-φαινοτύπου στη διαδικασία εμφάνισης της νόσου, ο χαρακτηρισμός του είναι απαραίτητος ως ένα πρώτο βήμα στη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του γενετικού υποβάθρου που προδιαθέτει

στην εμφάνιση νευροψυχιατρικής διαταραχής και των βασικών βιολογικών μονοπατιών που πιθανά απορρυθμίζονται κατά την εκδήλωση συμπτωμάτων [53, 289, 292]. Βάσει της θεωρίας πως οι ενδοφαινότυποι αποτελούν μετρήσιμες φυσικές μεταβλητές και μπορούν να περιγραφούν από συνεχή κατανομή στο γενικό πληθυσμό, τα άτομα που δεν έχουν εμφάνισει συμπτώματα αλλά έχουν γενετικό υπόβαθρο το οποίο θα μπορούσε να συμβάλλει στην εκδήλωση της νόσου, κατατάσσονται στο φάσμα του ενδοφαινοτύπου. Συνεπώς οι ασθενείς, οι συγγενείς των ασθενών οι οποίοι δεν έχουν εκδηλώσει συμπτώματα αλλά και ο γενικός πληθυσμός (controls) θα μπορούσαν να παρέχουν μεγάλο εύρος πληροφορίας (γενετικού υποβάθρου, επιγενετικού προφίλ, σκορ γνωσιακών δραστηριοτήτων) ώστε να προσδιοριστεί η πιθανότητα εμφάνισης συμπτωμάτων [292].



Εικόνα 22: Οι ενδοφαινότυποι καταλαμβάνουν ολόκληρο το φάσμα της πληροφορίας από πληθυσμούς με διαφορετική πιθανότητα εμφάνισης σχιζοφρένειας, ενώ η διάγνωση βάσει κλινικής εικόνας διαχωρίζει το σύνολο των ατόμων σε όσους πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια και σε όσους δεν εμφανίζουν ξεκάθαρα συμπτώματα [292].

Εκτός από τη σημασία των βιοδεικτών στη διάγνωση της σχιζοφρένειας και γενικότερα των νευροψυχιατρικών διαταραχών, επικτακτική είναι επίσης η ανάγκη προσδιορισμού θεραπευτικών βιοδεικτών (treatment biomarker), οι οποίοι θα συμβάλλουν ιδιαίτερα στην πρόγνωση της φαρμακευτικής απόκρισης των ασθενών. Η ατομική γονιδιακή αρχιτεκτονική σε συνδυασμό με τη γονιδιακή ποικιλλομορφία, είναι πολύ πιθανό να επηρεάζουν την απόκριση στα αντιψυχωτικά και να συμβάλλουν στην εμφάνιση παρενεργειών. Τα αντιφατικά ευρήματα φαρμακογονιδιωματικών ερευνών αναφορικά με την απόκριση σε αντιψυχωτικά και τη συσχέτισή τους με την ύπαρξη πολυμορφισμών, ανοίγουν το δρόμο προς μια περισσότερο εξατομικευμένη θεραπεία που θα στοχεύει στην ύφεση των συμπτωμάτων, την ελαχιστοποίηση όσο το δυνατόν, παρενεργειών καθώς και στη βελτιστοποίηση του τρόπου και της ποιότητας διαβίωσης των ασθενών [268].

Περίληψη

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μια χρόνια, νευροψυχιατρική διαταραχή, που πλήττει περίπου το 1% του γενικού πληθυσμού. Τα συμπτώματά της κατηγοριοποιούνται σε θετικά, αρνητικά και γνωσιακά. Η πρώτη εμφάνιση των θετικών συμπτωμάτων (Πρώτο Ψυχωτικό Επεισοδιο, FEP), παρατηρείται εξίσου σε άνδρες και γυναίκες, κατά την όψιμη εφηβεία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή. Η φύση της νόσου είναι πολυπαραγοντική και οδηγεί μακροπρόθεσμα στην έκπτωση της λειτουργικότητας του ατόμου. Η αλληλεπίδραση του γενετικού υποβάθρου, υπό τη μορφή πιθανότητας προδιάθεσης και της επιγενετικής ρύθμισης της έκφρασης και δράσης γονιδίων, σε συνδυασμό με τα ατομικά περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορούν να συμβάλλουν στην εκδήλωση συμπτωμάτων. Το στρες έχει ενοχοποιηθεί ως πιθανός συμπαράγοντας στην εκδήλωση της νόσου. Συνεπώς, η διερεύνηση των γονιδίων που συμβάλλουν στην απόκριση στα στρεσογόνα ερεθίσματα και διαμεσολαβούν την επαναφορά στην ομοιόσταση κατόπιν στρες, κρίνεται απαραίτητη σε επίπεδο πολυμορφισμών του ενός νουκλεοτιδίου καθώς και της επιγενετικής τους ρύθμισης. Η πρώτη γραμμή θεραπείας ενός ψυχωτικού επεισοδίου περιλαμβάνει πλέον τη χορήγηση αντιψυχωτικών δεύτερης γενιάς, με στόχο την ύφεση των θετικών συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, στη δράση τους περιλαμβάνονται και σοβαρές παρενέργειες, υποδεικνύοντας την αναγκαιότητα για την εφαρμογή εξατομικευμένης θεραπείας. Για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ψυχωτικών συμπτωμάτων, είναι απαραίτητος ο καλός κλινικός χαρακτηρισμός των ασθενών καθώς και η διερεύνηση της ύπαρξης πιθανών βιοδεικτών διάγνωσης και θεραπείας. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων θα μπορούσε να συμβάλλει στη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών τεχνικών καθώς και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής του ατόμου.

Abstract

Schizophrenia is a chronic and severe mental disorder, affecting nearly 1% of the global population. Its symptoms can be categorized as positive, negative and cognitive. The First Episode in Psychosis can be manifested equally amongst men and women, usually during the last years of puberty or at the early beginning of the adult life. The nature of the disorder is considered to be multifactorial, including a possibility of predisposition, expressed or repressed via genetic and epigenetic individuality, as well as a possible environmental trigger. Stressful environmental events have been hypothesized to contribute to the manifestation of the disorder, thus the research of genes mediating the stress response and homeostasis, as well as their epigenetic regulation is necessary. The first-line treatment of psychotic symptoms includes the administration of second generation antipsychotics, targeting the positive symptoms. The severe side-effects caused by these drugs, underline the necessity of a more individualized therapy, including the research of possible diagnostic and treatment biomarkers. The approach of a clinical diagnosis based on biomarkers may help ameliorate the drug efficacy for each person, as well as the improvement of the individual lifestyle.

Βιβλιογραφία

1. van der Werf, M., et al., *Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia.* Psychol Med, 2014. **44**(1): p. 9-16.
2. Stansfeld, S. and B. Candy, *Psychosocial work environment and mental health--a meta-analytic review.* Scand J Work Environ Health, 2006. **32**(6): p. 443-62.
3. Meaney, M.J., *Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations.* Annu Rev Neurosci, 2001. **24**: p. 1161-92.
4. Schanberg, S.M., G. Evoniuk, and C.M. Kuhn, *Tactile and nutritional aspects of maternal care: specific regulators of neuroendocrine function and cellular development.* Proc Soc Exp Biol Med, 1984. **175**(2): p. 135-46.
5. Renzi, C., et al., *From Epigenetic Associations to Biological and Psychosocial Explanations in Mental Health.* Prog Mol Biol Transl Sci, 2018. **158**: p. 299-323.
6. Boks, M.P., et al., *Current status and future prospects for epigenetic psychopharmacology.* Epigenetics, 2012. **7**(1): p. 20-8.
7. Evers, K., *Can we be epigenetically proactive?* 2014: Open MIND. Frankfurt am Main: MIND Group.
8. Zito, J.M., et al., *Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers.* JAMA, 2000. **283**(8): p. 1025-30.
9. Costello, E.J., et al., *Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence.* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(8): p. 837-44.
10. Organization, W.H., *The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope*. 2001: World Health Organization.
11. Remington, G., et al., *Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update.* Curr Treat Options Psychiatry, 2016. **3**: p. 133-150.
12. Austin, S.F., et al., *Predictors of recovery in first episode psychosis: the OPUS cohort at 10 year follow-up.* Schizophr Res, 2013. **150**(1): p. 163-8.
13. Moffitt, T.E., A. Caspi, and M. Rutter, *Measured Gene-Environment Interactions in Psychopathology: Concepts, Research Strategies, and Implications for Research, Intervention, and Public Understanding of Genetics.* Perspect Psychol Sci, 2006. **1**(1): p. 5-27.
14. Carpenter, W.T., T.H. McGlashan, and J.S. Strauss, *The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions.* Am J Psychiatry, 1977. **134**(1): p. 14-20.
15. Rappaport, M., et al., *Are there schizophrenics for whom drugs may be unnecessary or contraindicated?* Int Pharmacopsychiatry, 1978. **13**(2): p. 100-11.
16. Bola, J.R. and L.R. Mosher, *Treatment of acute psychosis without neuroleptics: two-year outcomes from the Soteria project.* J Nerv Ment Dis, 2003. **191**(4): p. 219-29.
17. Balderston, N.L., et al., *Effect of anxiety on behavioural pattern separation in humans.* Cogn Emot, 2017. **31**(2): p. 238-248.
18. Durisko, Z., B.H. Mulsant, and P.W. Andrews, *An adaptationist perspective on the etiology of depression.* J Affect Disord, 2015. **172**: p. 315-23.
19. Durisko, Z., et al., *Using Evolutionary Theory to Guide Mental Health Research.* Can J Psychiatry, 2016. **61**(3): p. 159-65.
20. Joness, I. and J.K. Blackshaw, *An evolutionary approach to psychiatry.* Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2000. **34**(1): p. 8-13.
21. Nesse, R.M., *Is depression an adaptation?* Archives of general psychiatry, 2000. **57**(1): p. 14-20.

22. Van Den Bergh, B.R., *Developmental programming of early brain and behaviour development and mental health: a conceptual framework.* Developmental Medicine & Child Neurology, 2011. **53**: p. 19-23.
23. Heim, C. and E.B. Binder, *Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics.* Exp Neurol, 2012. **233**(1): p. 102-11.
24. McGowan, P.O. and M. Szyf, *The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes.* Neurobiol Dis, 2010. **39**(1): p. 66-72.
25. Rasic, D., et al., *Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies.* Schizophr Bull, 2014. **40**(1): p. 28-38.
26. Rutter, M., *Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2005. **44**(1): p. 3-18.
27. Schmitt, A., et al., *The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders.* Front Neurosci, 2014. **8**: p. 19.
28. Krapohl, E., et al., *Multi-polygenic score approach to trait prediction.* Mol Psychiatry, 2018. **23**(5): p. 1368-1374.
29. Rutter, M., *How the environment affects mental health.* The British Journal of Psychiatry, 2005. **186**(1): p. 4-6.
30. Schore, A.N., *Effects of a secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health.* Infant Mental Health Journal: Official Publication of The World Association for Infant Mental Health, 2001. **22**(1-2): p. 7-66.
31. Schore, A.N., *The effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health.* Infant mental health journal, 2001. **22**(1-2): p. 201-269.
32. Pierrehumbert, B., et al., *Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress.* Attachment & human development, 2012. **14**(5): p. 453-476.
33. Lubach, G.R., C.L. Coe, and W.B. Ershler, *Effects of early rearing environment on immune-responses of infant Rhesus monkeys.* Brain, behavior, and immunity, 1995. **9**(1): p. 31-46.
34. Wray, A.H., et al., *Development of selective attention in preschool-age children from lower socioeconomic status backgrounds.* Developmental cognitive neuroscience, 2017. **26**: p. 101-111.
35. Stevens, C., B. Lauinger, and H. Neville, *Differences in the neural mechanisms of selective attention in children from different socioeconomic backgrounds: an event-related brain potential study.* Developmental science, 2009. **12**(4): p. 634-646.
36. Isbell, E., et al., *Neuroplasticity of selective attention: Research foundations and preliminary evidence for a gene by intervention interaction.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017. **114**(35): p. 9247-9254.
37. Papadopoulou, Z., et al., *Stressful Newborn Memories: Pre-Conceptual, In Utero, and Postnatal Events.* Front Psychiatry, 2019. **10**: p. 220.
38. Sullivan, P.F., K.S. Kendler, and M.C. Neale, *Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies.* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(12): p. 1187-92.
39. Polderman, T.J., et al., *Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies.* Nat Genet, 2015. **47**(7): p. 702-9.
40. Nestler, E.J., S.E. Hyman, and R.C. Malenka, *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. 2001: McGraw-Hill Medical.
41. Gottesman, I.I., *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. 1991: WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co.

42. Lichtenstein, P., et al., *Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study.* Lancet, 2009. **373**(9659): p. 234-9.
43. Cheng, X., et al., *Mechanisms of DNA methylation, methyl-CpG recognition, and demethylation in mammals*, in *Handbook of epigenetics*. 2011, Elsevier. p. 9-24.
44. Kessler, R.C., et al., *Age of onset of mental disorders: a review of recent literature.* Curr Opin Psychiatry, 2007. **20**(4): p. 359-64.
45. Canton, G. and I.G. Fraccon, *Life events and schizophrenia. A replication.* Acta Psychiatrica Scandinavica, 1985. **71**(3): p. 211-216.
46. van Os, J. and B.P. Rutten, *Gene-environment-wide interaction studies in psychiatry.* Am J Psychiatry, 2009. **166**(9): p. 964-6.
47. van Os, J., G. Kenis, and B.P. Rutten, *The environment and schizophrenia.* Nature, 2010. **468**(7321): p. 203-12.
48. Mason, O., et al., *Risk factors for transition to first episode psychosis among individuals with 'at-risk mental states'.* Schizophr Res, 2004. **71**(2-3): p. 227-37.
49. Phillips, L.J., et al., *Stress, the hippocampus and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: implications for the development of psychotic disorders.* Aust N Z J Psychiatry, 2006. **40**(9): p. 725-41.
50. Hartman, S. and J. Belsky, *Prenatal stress and enhanced developmental plasticity.* J Neural Transm (Vienna), 2018. **125**(12): p. 1759-1779.
51. Green, M.J., et al., *Stress, schizophrenia and bipolar disorder.* Curr Top Behav Neurosci, 2014. **18**: p. 217-35.
52. Kebir, O., B. Chaumette, and M.O. Krebs, *Epigenetic variability in conversion to psychosis: novel findings from an innovative longitudinal methylomic analysis.* Transl Psychiatry, 2018. **8**(1): p. 93.
53. Luperdi, S.C., et al., *Neurocognitive endophenotypes in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review of longitudinal family studies.* Schizophr Res, 2019. **210**: p. 21-29.
54. Fusar-Poli, P., et al., *The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review.* JAMA Psychiatry, 2013. **70**(1): p. 107-20.
55. Callicott, J.H., et al., *Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(24): p. 8627-32.
56. Botstein, D. and N. Risch, *Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease.* Nat Genet, 2003. **33 Suppl**: p. 228-37.
57. Millar, J.K., et al., *Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia.* Hum Mol Genet, 2000. **9**(9): p. 1415-23.
58. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci.* Nature, 2014. **511**(7510): p. 421-7.
59. Gaspar, H.A. and G. Breen, *Drug enrichment and discovery from schizophrenia genome-wide association results: an analysis and visualisation approach.* Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 12460.
60. Pardinas, A.F., et al., *Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection.* Nat Genet, 2018. **50**(3): p. 381-389.
61. Quinn, J.P., A.L. Savage, and V.J. Bubb, *Non-coding genetic variation shaping mental health.* Curr Opin Psychol, 2018. **27**: p. 18-24.
62. Varese, F., et al., *Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies.* Schizophr Bull, 2012. **38**(4): p. 661-71.
63. McGrath, J.J., et al., *The association between childhood adversities and subsequent first onset of psychotic experiences: a cross-national analysis of 23 998 respondents from 17 countries.* Psychol Med, 2017. **47**(7): p. 1230-1245.

64. Shevlin, M., et al., *Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey.* Schizophr Bull, 2008. **34**(1): p. 193-9.
65. Bentall, R.P., et al., *Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey.* Schizophr Bull, 2012. **38**(4): p. 734-40.
66. Shevlin, M., et al., *Childhood adversity and hallucinations: a community-based study using the National Comorbidity Survey Replication.* Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2011. **46**(12): p. 1203-10.
67. Krakvik, B., et al., *Prevalence of auditory verbal hallucinations in a general population: A group comparison study.* Scand J Psychol, 2015. **56**(5): p. 508-15.
68. Read, J., et al., *The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model.* Psychiatry, 2001. **64**(4): p. 319-45.
69. Heim, C., et al., *The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans.* Psychoneuroendocrinology, 2008. **33**(6): p. 693-710.
70. Perry, Y., et al., *The development and implementation of a pilot CBT for early psychosis service: achievements and challenges.* Early Interv Psychiatry, 2015. **9**(3): p. 252-9.
71. DeVylder, J.E., et al., *Stress Sensitivity and Psychotic Experiences in 39 Low- and Middle-Income Countries.* Schizophr Bull, 2016. **42**(6): p. 1353-1362.
72. Reininghaus, U., et al., *Stress Sensitivity, Aberrant Salience, and Threat Anticipation in Early Psychosis: An Experience Sampling Study.* Schizophr Bull, 2016. **42**(3): p. 712-22.
73. Lardinois, M., et al., *Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis.* Acta Psychiatr Scand, 2011. **123**(1): p. 28-35.
74. Gianfrancesco, O., V.J. Bubb, and J.P. Quinn, *Treating the "E" in "G x E": Trauma-Informed Approaches and Psychological Therapy Interventions in Psychosis.* Front Psychiatry, 2019. **10**: p. 9.
75. Bendall, S., et al., *Childhood trauma increases the risk of post-traumatic stress disorder in response to first-episode psychosis.* Aust N Z J Psychiatry, 2012. **46**(1): p. 35-9.
76. Paksarian, D., et al., *Perceived trauma during hospitalization and treatment participation among individuals with psychotic disorders.* Psychiatr Serv, 2014. **65**(2): p. 266-9.
77. Hassan, A.N. and V. De Luca, *The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients.* Schizophrenia Research, 2015. **161**(2-3): p. 496-500.
78. Misiak, B. and D. Frydecka, *A history of childhood trauma and response to treatment with antipsychotics in first-episode schizophrenia patients: preliminary results.* The Journal of nervous and mental disease, 2016. **204**(10): p. 787-792.
79. Velazquez, M.A., T.P. Fleming, and A.J. Watkins, *Periconceptional environment and the developmental origins of disease.* J Endocrinol, 2019. **242**(1): p. T33-T49.
80. Keenan, K., et al., *Extending the developmental origins of disease model: Impact of preconception stress exposure on offspring neurodevelopment.* Dev Psychobiol, 2018. **60**(7): p. 753-764.
81. Conradt, E., et al., *Incorporating epigenetic mechanisms to advance fetal programming theories.* Dev Psychopathol, 2018. **30**(3): p. 807-824.
82. Howland, M.A., C.A. Sandman, and L.M. Glynn, *Developmental origins of the human hypothalamic-pituitary-adrenal axis.* Expert Rev Endocrinol Metab, 2017. **12**(5): p. 321-339.
83. Cavalli, G. and E. Heard, *Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease.* Nature, 2019. **571**(7766): p. 489-499.
84. Maeshima, K., et al., *Liquid-like behavior of chromatin.* Curr Opin Genet Dev, 2016. **37**: p. 36-45.
85. Bayraktar, G. and M.R. Kreutz, *Neuronal DNA Methyltransferases: Epigenetic Mediators between Synaptic Activity and Gene Expression?* Neuroscientist, 2018. **24**(2): p. 171-185.

86. Guidotti, A., et al., *Epigenetic GABAergic targets in schizophrenia and bipolar disorder.* Neuropharmacology, 2011. **60**(7-8): p. 1007-16.
87. Zhubi, A., et al., *An upregulation of DNA-methyltransferase 1 and 3a expressed in telencephalic GABAergic neurons of schizophrenia patients is also detected in peripheral blood lymphocytes.* Schizophr Res, 2009. **111**(1-3): p. 115-22.
88. Day, J.J. and J.D. Sweatt, *Epigenetic modifications in neurons are essential for formation and storage of behavioral memory.* Neuropsychopharmacology, 2011. **36**(1): p. 357-8.
89. Peterson, C.L. and M.A. Laniel, *Histones and histone modifications.* Curr Biol, 2004. **14**(14): p. R546-51.
90. Christopher, M.A., S.M. Kyle, and D.J. Katz, *Neuroepigenetic mechanisms in disease.* Epigenetics Chromatin, 2017. **10**(1): p. 47.
91. Turgeon, P.J., A.N. Sukumar, and P.A. Marsden, *Epigenetics of Cardiovascular Disease - A New "Beat" in Coronary Artery Disease.* Med Epigenet, 2014. **2**(1): p. 37-52.
92. Thompson, L.L., et al., *Regulation of chromatin structure via histone post-translational modification and the link to carcinogenesis.* Cancer Metastasis Rev, 2013. **32**(3-4): p. 363-76.
93. Snyder, M.A. and W.J. Gao, *NMDA receptor hypofunction for schizophrenia revisited: Perspectives from epigenetic mechanisms.* Schizophr Res, 2019.
94. Morishita, H., et al., *Interneuron epigenomes during the critical period of cortical plasticity: Implications for schizophrenia.* Neurobiol Learn Mem, 2015. **124**: p. 104-10.
95. Veldic, M., et al., *DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2004. **101**(1): p. 348-53.
96. Elliot, A.J. and B.P. Chapman, *Socioeconomic status, psychological resources, and inflammatory markers: Results from the MIDUS study.* Health Psychol, 2016. **35**(11): p. 1205-1213.
97. Hammels, C., et al., *Defeat stress in rodents: From behavior to molecules.* Neurosci Biobehav Rev, 2015. **59**: p. 111-40.
98. Hammels, C., et al., *Differential susceptibility to chronic social defeat stress relates to the number of Dnmt3a-immunoreactive neurons in the hippocampal dentate gyrus.* Psychoneuroendocrinology, 2015. **51**: p. 547-56.
99. Matrisciano, F., et al., *Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice.* Neuropharmacology, 2013. **68**: p. 184-94.
100. Authement, M.E., et al., *Histone Deacetylase Inhibition Rescues Maternal Deprivation-Induced GABAergic Metaplasticity through Restoration of AKAP Signaling.* Neuron, 2015. **86**(5): p. 1240-52.
101. Bahari-Javan, S., et al., *HDAC1 links early life stress to schizophrenia-like phenotypes.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(23): p. E4686-E4694.
102. Gilbert, T.M., et al., *PET neuroimaging reveals histone deacetylase dysregulation in schizophrenia.* J Clin Invest, 2019. **129**(1): p. 364-372.
103. Guan, J.S., et al., *HDAC2 negatively regulates memory formation and synaptic plasticity.* Nature, 2009. **459**(7243): p. 55-60.
104. Abdolmaleky, H.M., et al., *Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **134B**(1): p. 60-6.
105. Grayson, D.R., et al., *Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(26): p. 9341-6.
106. Cheah, S.Y., et al., *mRNA Expression and DNA Methylation Analysis of Serotonin Receptor 2A (HTR2A) in the Human Schizophrenic Brain.* Genes (Basel), 2017. **8**(1).

107. Gao, S., et al., *Catechol-O-methyltransferase gene promoter methylation as a peripheral biomarker in male schizophrenia.* Eur Psychiatry, 2017. **44**: p. 39-46.
108. Petrikis, P., et al., *Changes in the cytokine profile in first-episode, drug-naive patients with psychosis after short-term antipsychotic treatment.* Psychiatry Res, 2017. **256**: p. 378-383.
109. Karanikas, E., et al., *Evidence for Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and Immune Alterations at Prodrome of Psychosis in Males.* Psychiatry Investig, 2017. **14**(5): p. 703-707.
110. Mitra, R., *Neuronal Plasticity in the Amygdala Following Predator Stress Exposure.* Front Behav Neurosci, 2019. **13**: p. 25.
111. Chrousos, G.P., S.D. Detera-Wadleigh, and M. Karl, *Syndromes of glucocorticoid resistance.* Ann Intern Med, 1993. **119**(11): p. 1113-24.
112. Pervanidou, P. and G.P. Chrousos, *Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence.* Metabolism, 2012. **61**(5): p. 611-9.
113. Maclean, P.D., *The limbic system ("visceral brain") and emotional behavior.* AMA Arch Neurol Psychiatry, 1955. **73**(2): p. 130-4.
114. Schwartz, J.H., E.R. Kandel, and T.M. Jessell, *Principles of neural science*. 1991: Prentice-Hall International.
115. Kandel, E.R., et al., *Principles of neural science*. Vol. 4. 2000: McGraw-hill New York.
116. Provencal, N. and E.B. Binder, *The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before.* Exp Neurol, 2015. **268**: p. 10-20.
117. Oitzl, M.S., et al., *Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited.* Neurosci Biobehav Rev, 2010. **34**(6): p. 853-66.
118. Gomez-Sanchez, E. and C.E. Gomez-Sanchez, *The multifaceted mineralocorticoid receptor.* Compr Physiol, 2014. **4**(3): p. 965-94.
119. Almeida, O.F., et al., *Subtle shifts in the ratio between pro- and antiapoptotic molecules after activation of corticosteroid receptors decide neuronal fate.* FASEB J, 2000. **14**(5): p. 779-90.
120. Reul, J.M., et al., *Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience.* Neurobiol Stress, 2015. **1**: p. 44-59.
121. Larsson, L., et al., *Influence of epigenetic modifications of the interleukin-10 promoter on IL10 gene expression.* Eur J Oral Sci, 2012. **120**(1): p. 14-20.
122. Rainnie, D.G., et al., *Corticotrophin releasing factor-induced synaptic plasticity in the amygdala translates stress into emotional disorders.* J Neurosci, 2004. **24**(14): p. 3471-9.
123. Roozendaal, B., B.S. McEwen, and S. Chattarji, *Stress, memory and the amygdala.* Nat Rev Neurosci, 2009. **10**(6): p. 423-33.
124. Pruessner, M., et al., *The neural diathesis-stress model of schizophrenia revisited: An update on recent findings considering illness stage and neurobiological and methodological complexities.* Neurosci Biobehav Rev, 2017. **73**: p. 191-218.
125. Walker, E., V. Mittal, and K. Tessner, *Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia.* Annu Rev Clin Psychol, 2008. **4**: p. 189-216.
126. Nordholm, D., et al., *Multiple measures of HPA axis function in ultra high risk and first-episode schizophrenia patients.* Psychoneuroendocrinology, 2018. **92**: p. 72-80.
127. Walker, E.F. and D. Diforio, *Schizophrenia: a neural diathesis-stress model.* Psychol Rev, 1997. **104**(4): p. 667-85.
128. Mizrahi, R., et al., *Increased stress-induced dopamine release in psychosis.* Biol Psychiatry, 2012. **71**(6): p. 561-7.
129. Mondelli, V., et al., *Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment.* Schizophr Res, 2010. **116**(2-3): p. 234-42.

130. Pariante, C.M. and S.L. Lightman, *The HPA axis in major depression: classical theories and new developments.* Trends Neurosci, 2008. **31**(9): p. 464-8.
131. Pariante, C.M., et al., *Pituitary volume in psychosis.* Br J Psychiatry, 2004. **185**: p. 5-10.
132. Garner, B., et al., *Pituitary volume predicts future transition to psychosis in individuals at ultra-high risk of developing psychosis.* Biol Psychiatry, 2005. **58**(5): p. 417-23.
133. Pruessner, M., et al., *Interplay of hippocampal volume and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function as markers of stress vulnerability in men at ultra-high risk for psychosis.* Psychol Med, 2017. **47**(3): p. 471-483.
134. Ciufolini, S., et al., *Cortisol awakening response is decreased in patients with first-episode psychosis and increased in healthy controls with a history of severe childhood abuse.* Schizophr Res, 2019. **205**: p. 38-44.
135. Marco, E.J., et al., *Double-blind antiglucocorticoid treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: a pilot study.* World J Biol Psychiatry, 2002. **3**(3): p. 156-61.
136. Cotter, D. and C.M. Pariante, *Stress and the progression of the developmental hypothesis of schizophrenia.* Br J Psychiatry, 2002. **181**: p. 363-5.
137. Van Craenenbroeck, K., et al., *Role of glucocorticoids in dopamine-related neuropsychiatric disorders.* Mol Cell Endocrinol, 2005. **245**(1-2): p. 10-22.
138. Turnamian, S.G. and H.J. Binder, *Regulation of active sodium and potassium transport in the distal colon of the rat. Role of the aldosterone and glucocorticoid receptors.* J Clin Invest, 1989. **84**(6): p. 1924-9.
139. Meyer, A.S. and T.J. Schmidt, *In contrast to glucocorticoid receptors, mineralocorticoid receptors are not autoregulated in rat distal colon epithelia.* Endocrinology, 1994. **134**(3): p. 1163-72.
140. DeRijk, R. and E.R. de Kloet, *Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity.* Endocrine, 2005. **28**(3): p. 263-70.
141. Berecek, K.H., et al., *Vasopressin-central nervous system interactions in the development of DOCA hypertension.* Hypertension, 1982. **4**(3 Pt 2): p. 131-7.
142. Bohn, M.C., et al., *In vitro studies of glucocorticoid effects on neurons and astrocytes.* Ann N Y Acad Sci, 1994. **746**: p. 243-58; discussion 258-9, 289-93.
143. de Kloet, E.R., et al., *Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation.* Front Neuroendocrinol, 2018. **49**: p. 124-145.
144. McEwen, B.S., et al., *Steroid hormone receptors, brain cell function, and the neuroendocrine system.* Adv Biochem Psychopharmacol, 1980. **21**: p. 383-90.
145. Funder, J.W., *Mineralocorticoids, glucocorticoids, receptors and response elements.* Science, 1993. **259**(5098): p. 1132-3.
146. Petta, I., et al., *The Interactome of the Glucocorticoid Receptor and Its Influence on the Actions of Glucocorticoids in Combatting Inflammatory and Infectious Diseases.* Microbiol Mol Biol Rev, 2016. **80**(2): p. 495-522.
147. Kino, T., Y.A. Su, and G.P. Chrousos, *Human glucocorticoid receptor isoform beta: recent understanding of its potential implications in physiology and pathophysiology.* Cell Mol Life Sci, 2009. **66**(21): p. 3435-48.
148. Turner, J.D. and C.P. Muller, *Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1.* J Mol Endocrinol, 2005. **35**(2): p. 283-92.
149. Daskalakis, N.P. and R. Yehuda, *Site-specific methylation changes in the glucocorticoid receptor exon 1F promoter in relation to life adversity: systematic review of contributing factors.* Front Neurosci, 2014. **8**: p. 369.
150. Turner, J.D., et al., *Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: CpG islands, epigenetics and more.* Biochem Pharmacol, 2010. **80**(12): p. 1860-8.

151. De Kloet, E.R., et al., *Brain corticosteroid receptor balance in health and disease.* Endocr Rev, 1998. **19**(3): p. 269-301.
152. Schatzberg, A.F., et al., *HPA axis genetic variation, cortisol and psychosis in major depression.* Mol Psychiatry, 2014. **19**(2): p. 220-7.
153. van der Laan, S., et al., *Chromatin immunoprecipitation scanning identifies glucocorticoid receptor binding regions in the proximal promoter of a ubiquitously expressed glucocorticoid target gene in brain.* J Neurochem, 2008. **106**(6): p. 2515-23.
154. D'Adamio, F., et al., *A new dexamethasone-induced gene of the leucine zipper family protects T lymphocytes from TCR/CD3-activated cell death.* Immunity, 1997. **7**(6): p. 803-12.
155. Cannarile, L., et al., *Cloning, chromosomal assignment and tissue distribution of human GILZ, a glucocorticoid hormone-induced gene.* Cell Death Differ, 2001. **8**(2): p. 201-3.
156. Ayroldi, E. and C. Riccardi, *Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action.* FASEB J, 2009. **23**(11): p. 3649-58.
157. Bruscoli, S., et al., *Genomic and non-genomic effects of different glucocorticoids on mouse thymocyte apoptosis.* Eur J Pharmacol, 2006. **529**(1-3): p. 63-70.
158. Eddleston, J., et al., *The anti-inflammatory effect of glucocorticoids is mediated by glucocorticoid-induced leucine zipper in epithelial cells.* J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(1): p. 115-22.
159. Ingram, W.J., et al., *Novel genes regulated by Sonic Hedgehog in pluripotent mesenchymal cells.* Oncogene, 2002. **21**(53): p. 8196-205.
160. Ellestad, L.E., et al., *Expression and regulation of glucocorticoid-induced leucine zipper in the developing anterior pituitary gland.* J Mol Endocrinol, 2009. **42**(2): p. 171-83.
161. Ashwell, J.D., F.W. Lu, and M.S. Vacchio, *Glucocorticoids in T cell development and function*.* Annu Rev Immunol, 2000. **18**: p. 309-45.
162. Thiagarajah, A.S., et al., *GILZ: Glitzing up our understanding of the glucocorticoid receptor in psychopathology.* Brain Res, 2014. **1574**: p. 60-9.
163. Ruzek, M.C., et al., *Characterization of early cytokine responses and an interleukin (IL)-6-dependent pathway of endogenous glucocorticoid induction during murine cytomegalovirus infection.* J Exp Med, 1997. **185**(7): p. 1185-92.
164. Pelleymounter, L.L., et al., *A novel application of pattern recognition for accurate SNP and indel discovery from high-throughput data: targeted resequencing of the glucocorticoid receptor co-chaperone FKBP5 in a Caucasian population.* Mol Genet Metab, 2011. **104**(4): p. 457-69.
165. Wiederrecht, G., et al., *Characterization of high molecular weight FK-506 binding activities reveals a novel FK-506-binding protein as well as a protein complex.* J Biol Chem, 1992. **267**(30): p. 21753-60.
166. Pirkl, F. and J. Buchner, *Functional analysis of the Hsp90-associated human peptidyl prolyl cis/trans isomerases FKBP51, FKBP52 and Cyp40.* J Mol Biol, 2001. **308**(4): p. 795-806.
167. Sanchez, E.R., *Chaperoning steroidal physiology: lessons from mouse genetic models of Hsp90 and its cochaperones.* Biochim Biophys Acta, 2012. **1823**(3): p. 722-9.
168. Galigniana, M.D., et al., *Role of molecular chaperones and TPR-domain proteins in the cytoplasmic transport of steroid receptors and their passage through the nuclear pore.* Nucleus, 2010. **1**(4): p. 299-308.
169. Riggs, D.L., et al., *The Hsp90-binding peptidylprolyl isomerase FKBP52 potentiates glucocorticoid signaling in vivo.* EMBO J, 2003. **22**(5): p. 1158-67.
170. Wochnik, G.M., et al., *FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells.* J Biol Chem, 2005. **280**(6): p. 4609-16.

171. Davies, T.H., Y.M. Ning, and E.R. Sanchez, *A new first step in activation of steroid receptors: hormone-induced switching of FKBP51 and FKBP52 immunophilins.* J Biol Chem, 2002. **277**(7): p. 4597-600.
172. Paakinaho, V., et al., *Glucocorticoid receptor activates poised FKBP51 locus through long-distance interactions.* Mol Endocrinol, 2010. **24**(3): p. 511-25.
173. Klengel, T., et al., *Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions.* Nat Neurosci, 2013. **16**(1): p. 33-41.
174. Fries, G.R., N.C. Gassen, and T. Rein, *The FKBP51 Glucocorticoid Receptor Co-Chaperone: Regulation, Function, and Implications in Health and Disease.* Int J Mol Sci, 2017. **18**(12).
175. Binder, E.B., et al., *Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment.* Nat Genet, 2004. **36**(12): p. 1319-25.
176. Criado-Marrero, M., et al., *Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases.* Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2017. **373**(1738): p. 20160532.
177. Voisey, J., et al., *Progress towards understanding the genetics of posttraumatic stress disorder.* J Anxiety Disord, 2014. **28**(8): p. 873-83.
178. Bishop, J.R., et al., *Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder.* Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 418.
179. Qiu, A., et al., *Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters.* Transl Psychiatry, 2013. **3**: p. e306.
180. Qiu, A., et al., *Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants.* Transl Psychiatry, 2015. **5**: p. e508.
181. Wang, C., et al., *FKBP5 Moderates the Association between Antenatal Maternal Depressive Symptoms and Neonatal Brain Morphology.* Neuropsychopharmacology, 2018. **43**(3): p. 564-570.
182. Mitjans, M., et al., *Hypothalamic-pituitary-adrenal system, neurotrophic factors and clozapine response: association with FKBP5 and NTRK2 genes.* Pharmacogenet Genomics, 2015. **25**(5): p. 274-7.
183. Binder, E.B., *The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders.* Psychoneuroendocrinology, 2009. **34 Suppl 1**: p. S186-95.
184. Gassen, N.C., et al., *Chaperoning epigenetics: FKBP51 decreases the activity of DNMT1 and mediates epigenetic effects of the antidepressant paroxetine.* Sci Signal, 2015. **8**(404): p. ra119.
185. Gassen, N.C., et al., *FKBP51 inhibits GSK3beta and augments the effects of distinct psychotropic medications.* Mol Psychiatry, 2016. **21**(2): p. 277-89.
186. Alemany, S., et al., *Research Letter: Childhood trauma and the rs1360780 SNP of FKBP5 gene in psychosis: a replication in two general population samples.* Psychol Med, 2016. **46**(1): p. 221-3.
187. Cheung, J. and R.A. Bryant, *FKBP5 risk alleles and the development of intrusive memories.* Neurobiol Learn Mem, 2015. **125**: p. 258-64.
188. Memic, A., et al., *Neurocognitive Endophenotypes of Schizophrenia and Bipolar Disorder and Possible Associations with FKBP Variant rs3800373.* Med Arch, 2018. **72**(5): p. 352-356.
189. Matosin, N., T. Halldorsdottir, and E.B. Binder, *Understanding the Molecular Mechanisms Underpinning Gene by Environment Interactions in Psychiatric Disorders: The FKBP5 Model.* Biol Psychiatry, 2018. **83**(10): p. 821-830.

190. Maier, S.F. and L.R. Watkins, *Stressor controllability and learned helplessness: the roles of the dorsal raphe nucleus, serotonin, and corticotropin-releasing factor.* Neurosci Biobehav Rev, 2005. **29**(4-5): p. 829-41.
191. De Neve, J.E., et al., *Genes, Economics, and Happiness.* J Neurosci Psychol Econ, 2012. **5**(4).
192. Heils, A., et al., *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression.* J Neurochem, 1996. **66**(6): p. 2621-4.
193. Caspi, A., et al., *Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene.* Science, 2003. **301**(5631): p. 386-9.
194. Caspi, A., et al., *Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits.* Am J Psychiatry, 2010. **167**(5): p. 509-27.
195. Karg, K., et al., *The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation.* Arch Gen Psychiatry, 2011. **68**(5): p. 444-54.
196. Jasinska, A.J., C.A. Lowry, and M. Burmeister, *Serotonin transporter gene, stress and raphe-raphe interactions: a molecular mechanism of depression.* Trends Neurosci, 2012. **35**(7): p. 395-402.
197. Duman, E.A. and T. Canli, *Influence of life stress, 5-HTTLPR genotype, and SLC6A4 methylation on gene expression and stress response in healthy Caucasian males.* Biol Mood Anxiety Disord, 2015. **5**: p. 2.
198. Koenen, K.C., et al., *SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder.* Depress Anxiety, 2011. **28**(8): p. 639-47.
199. Domschke, K., et al., *Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response.* Int J Neuropsychopharmacol, 2014. **17**(8): p. 1167-76.
200. Li, Z., et al., *COMT, 5-HTR2A, and SLC6A4 mRNA Expressions in First-Episode Antipsychotic-Naive Schizophrenia and Association With Treatment Outcomes.* Front Psychiatry, 2018. **9**: p. 577.
201. Kuipers, S.D. and C.R. Bramham, *Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy.* Curr Opin Drug Discov Devel, 2006. **9**(5): p. 580-6.
202. Carlino, D., M. De Vanna, and E. Tongiorgi, *Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions?* Neuroscientist, 2013. **19**(4): p. 345-53.
203. Bekinschtein, P., et al., *BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(7): p. 2711-6.
204. Nuernberg, G.L., et al., *Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment in severe mental illness inpatients.* Transl Psychiatry, 2016. **6**(12): p. e985.
205. Karege, F., M. Schwald, and M. Cisse, *Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets.* Neurosci Lett, 2002. **328**(3): p. 261-4.
206. Klein, A.B., et al., *Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species.* Int J Neuropsychopharmacol, 2011. **14**(3): p. 347-53.
207. Sartorius, A., et al., *Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats.* Pharmacopsychiatry, 2009. **42**(6): p. 270-6.
208. Pan, W., et al., *Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier.* Neuropharmacology, 1998. **37**(12): p. 1553-61.
209. Weickert, C.S., et al., *Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia.* Mol Psychiatry, 2003. **8**(6): p. 592-610.
210. Durany, N., et al., *Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses.* Schizophr Res, 2001. **52**(1-2): p. 79-86.

211. Pillai, A., et al., *Decreased BDNF levels in CSF of drug-naive first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology.* Int J Neuropsychopharmacol, 2010. **13**(4): p. 535-9.
212. Carlino, D., et al., *Low serum truncated-BDNF isoform correlates with higher cognitive impairment in schizophrenia.* J Psychiatr Res, 2011. **45**(2): p. 273-9.
213. Asevedo, E., et al., *Impact of peripheral levels of chemokines, BDNF and oxidative markers on cognition in individuals with schizophrenia.* J Psychiatr Res, 2013. **47**(10): p. 1376-82.
214. Hori, H., et al., *Blood Biomarkers Predict the Cognitive Effects of Aripiprazole in Patients with Acute Schizophrenia.* Int J Mol Sci, 2017. **18**(3).
215. Hori, H., et al., *Relationships between serum brain-derived neurotrophic factor, plasma catecholamine metabolites, cytokines, cognitive function and clinical symptoms in Japanese patients with chronic schizophrenia treated with atypical antipsychotic monotherapy.* World J Biol Psychiatry, 2017. **18**(5): p. 401-408.
216. Niitsu, T., et al., *Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011. **35**(8): p. 1836-40.
217. Zhang, X.Y., et al., *Cognitive and serum BDNF correlates of BDNF Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and normal controls.* Hum Genet, 2012. **131**(7): p. 1187-95.
218. Zhang, X.Y., et al., *Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia.* Psychopharmacology (Berl), 2012. **222**(2): p. 277-84.
219. Heitz, U., et al., *Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and their association with neurocognition in at-risk mental state, first episode psychosis and chronic schizophrenia patients.* World J Biol Psychiatry, 2018: p. 1-10.
220. Aas, M., et al., *Reduced brain-derived neurotrophic factor is associated with childhood trauma experiences and number of depressive episodes in severe mental disorders.* Schizophr Res, 2019. **205**: p. 45-50.
221. Coley, E.J.L., et al., *Cross-Generational Transmission of Early Life Stress Effects on HPA Regulators and Bdnf Are Mediated by Sex, Lineage, and Upbringing.* Front Behav Neurosci, 2019. **13**: p. 101.
222. Bredy, T.W., et al., *Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear.* Learn Mem, 2007. **14**(4): p. 268-76.
223. Clayton, D.F., et al., *The role of the genome in experience-dependent plasticity: Extending the analogy of the genomic action potential.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2019.
224. Sabban, E.L. and R. Kvetnansky, *Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events.* Trends Neurosci, 2001. **24**(2): p. 91-8.
225. Holtzman, C.W., et al., *Stress and neurodevelopmental processes in the emergence of psychosis.* Neuroscience, 2013. **249**: p. 172-91.
226. Belda, X. and A. Armario, *Dopamine D1 and D2 dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis.* Psychopharmacology (Berl), 2009. **206**(3): p. 355-65.
227. Kesby, J.P., et al., *Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience.* Transl Psychiatry, 2018. **8**(1): p. 30.
228. Lin, G.L., et al., *D1 receptors regulate dendritic morphology in normal and stressed prelimbic cortex.* Psychoneuroendocrinology, 2015. **51**: p. 101-11.
229. Schatzberg, A.F., et al., *A corticosteroid/dopamine hypothesis for psychotic depression and related states.* J Psychiatr Res, 1985. **19**(1): p. 57-64.
230. Wand, G.S., et al., *Association of amphetamine-induced striatal dopamine release and cortisol responses to psychological stress.* Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(11): p. 2310-20.

231. Venkatasubramanian, G., et al., *Effect of antipsychotic treatment on Insulin-like Growth Factor-1 and cortisol in schizophrenia: a longitudinal study.* Schizophrenia research, 2010. **119**(1-3): p. 131-137.
232. Ota, V.K., et al., *DRD1 rs4532 polymorphism: a potential pharmacogenomic marker for treatment response to antipsychotic drugs.* Schizophr Res, 2012. **142**(1-3): p. 206-8.
233. de Matos, L.P., C.V. Santana, and R.P. Souza, *Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response.* Psychiatry Res, 2015. **229**(1-2): p. 586-8.
234. Terzic, T., et al., *Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia.* Psychiatr Danub, 2016. **28**(2): p. 127-31.
235. Kordi-Tamandani, D.M., R. Sahranavard, and A. Torkamanzehi, *Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia.* Psychiatr Genet, 2013. **23**(5): p. 183-7.
236. Clayton, D.F., *The genomic action potential.* Neurobiology of learning and memory, 2000. **74**(3): p. 185-216.
237. Dong, S., et al., *Discrete molecular states in the brain accompany changing responses to a vocal signal.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(27): p. 11364-9.
238. Eacker, S.M., et al., *Neuronal activity regulates hippocampal miRNA expression.* PLoS One, 2011. **6**(10): p. e25068.
239. Tyssowski, K.M., et al., *Different Neuronal Activity Patterns Induce Different Gene Expression Programs.* Neuron, 2018. **98**(3): p. 530-546 e11.
240. Rossato, J.I., et al., *Silent Learning.* Curr Biol, 2018. **28**(21): p. 3508-3515 e5.
241. D'Urso, A. and J.H. Brickner, *Mechanisms of epigenetic memory.* Trends Genet, 2014. **30**(6): p. 230-6.
242. Lutz, P.E., et al., *Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: the epigenetic memory hypothesis.* Curr Pharm Des, 2015. **21**(11): p. 1413-7.
243. Lutz, P.E. and G. Turecki, *DNA methylation and childhood maltreatment: from animal models to human studies.* Neuroscience, 2014. **264**: p. 142-56.
244. Hofmann, H.A., *The neuroendocrine action potential. Winner of the 2008 Frank Beach Award in Behavioral Neuroendocrinology.* Horm Behav, 2010. **58**(4): p. 555-62.
245. Laios, K., et al., *[Psychosomatic disorders in ancient Greek medicine].* Psychiatriki, 2018. **29**(2): p. 130-136.
246. Evans, K., J. McGrath, and R. Milns, *Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review.* Acta Psychiatr Scand, 2003. **107**(5): p. 323-30.
247. Hare, E., *Was insanity on the increase? The fifty-sixth Maudsley Lecture.* Br J Psychiatry, 1983. **142**: p. 439-55.
248. Hare, E., *Schizophrenia as a recent disease.* Br J Psychiatry, 1988. **153**: p. 521-31.
249. Torrey, E.F., *Schizophrenia and Civilzation.* 1980.
250. Torrey, E.F. and J. Miller, *The invisible plague*. 2001, New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
251. Jeste, D.V., et al., *Did schizophrenia exist before the eighteenth century?* Comprehensive psychiatry, 1985. **26**(6): p. 493-503.
252. Noll, R., *American madness*. 2011: Harvard University Press.
253. Scull, A., *Was insanity increasing? A response to Edward Hare.* The British Journal of Psychiatry, 1984. **144**(4): p. 432-436.
254. Kurtz, M.M., *Schizophrenia and its treatment: Where is the progress?* 2015: Oxford University Press.
255. Michel, F., *Histoire de la folie à l'âge classique*. 1992, Gallimard.

256. Πετρίκης, Π., *Η υποκειμενική εμπειρία των σχιζοφρενών*. 2007, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ). Σχολή Επιστημών Υγείας. Τμήμα ….
257. Μίχου, Π., *Σχιζοφρένεια.* 2015.
258. Kandel, E.R., *The Disordered Mind: What Unusual Brains Tell Us about Ourselves*. 2018: Hachette UK.
259. de Oliveira Moreira, J. and C.R. Drawin, *Possible relation between psychosis and the unconscious: a review of "The Unconscious," by Freud.* Front Psychol, 2015. **6**: p. 1001.
260. Harrington, A., *Mind Fixers: Psychiatry's Troubled Search for the Biology of Mental Illness*. 2019: WW Norton & Company.
261. Tan, S.Y. and A. Yip, *Antonio Egas Moniz (1874-1955): Lobotomy pioneer and Nobel laureate.* Singapore Med J, 2014. **55**(4): p. 175-6.
262. Freedman, R., *Schizophrenia.* N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1738-49.
263. Casey, D.E., *The relationship of pharmacology to side effects.* J Clin Psychiatry, 1997. **58 Suppl 10**: p. 55-62.
264. Hogarty, G.E., et al., *Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates.* Arch Gen Psychiatry, 1974. **31**(5): p. 603-8.
265. Howes, O.D., et al., *Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology.* Am J Psychiatry, 2017. **174**(3): p. 216-229.
266. D'Souza, R.S. and W.M. Hooten, *Extrapyramidal Symptoms (EPS)*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
267. Andersson, C., et al., *Emerging roles for novel antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia.* Psychiatr Clin North Am, 1998. **21**(1): p. 151-79.
268. Tsermpini, E.E., et al., *Individualizing clozapine and risperidone treatment for schizophrenia patients.* Pharmacogenomics, 2014. **15**(1): p. 95-110.
269. Schatzberg, A.F. and C.B. Nemeroff, *The American psychiatric publishing textbook of psychopharmacology*. 2009: American Psychiatric Pub.
270. Siskind, D., V. Siskind, and S. Kisely, *Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis.* Can J Psychiatry, 2017. **62**(11): p. 772-777.
271. Abidi, S. and S.M. Bhaskara, *From chlorpromazine to clozapine--antipsychotic adverse effects and the clinician's dilemma.* Can J Psychiatry, 2003. **48**(11): p. 749-55.
272. Roth, B.L., H.Y. Meltzer, and N. Khan, *Binding of typical and atypical antipsychotic drugs to multiple neurotransmitter receptors.* Adv Pharmacol, 1998. **42**: p. 482-5.
273. Boyadjieva, N. and M. Varadinova, *Epigenetics of psychoactive drugs.* J Pharm Pharmacol, 2012. **64**(10): p. 1349-58.
274. Kundakovic, M., et al., *The reelin and GAD67 promoters are activated by epigenetic drugs that facilitate the disruption of local repressor complexes.* Mol Pharmacol, 2009. **75**(2): p. 342-54.
275. Levenson, J.M., S. Qiu, and E.J. Weeber, *The role of reelin in adult synaptic function and the genetic and epigenetic regulation of the reelin gene.* Biochim Biophys Acta, 2008. **1779**(8): p. 422-31.
276. Guidotti, A., et al., *Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study.* Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(11): p. 1061-9.
277. McCutcheon, R.A., A. Abi-Dargham, and O.D. Howes, *Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms.* Trends Neurosci, 2019. **42**(3): p. 205-220.

278. Qiu, S., K.M. Korwek, and E.J. Weeber, *A fresh look at an ancient receptor family: emerging roles for low density lipoprotein receptors in synaptic plasticity and memory formation.* Neurobiol Learn Mem, 2006. **85**(1): p. 16-29.
279. Straub, R.E., et al., *Allelic variation in GAD1 (GAD67) is associated with schizophrenia and influences cortical function and gene expression.* Mol Psychiatry, 2007. **12**(9): p. 854-69.
280. Shifman, S., et al., *Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women.* PLoS Genet, 2008. **4**(2): p. e28.
281. Torrey, E.F., et al., *Neurochemical markers for schizophrenia, bipolar disorder, and major depression in postmortem brains.* Biol Psychiatry, 2005. **57**(3): p. 252-60.
282. Huang, H.S. and S. Akbarian, *GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia.* PLoS One, 2007. **2**(8): p. e809.
283. Ptak, C. and A. Petronis, *Epigenetic approaches to psychiatric disorders.* Dialogues Clin Neurosci, 2010. **12**(1): p. 25-35.
284. Grayson, D.R., et al., *The human reelin gene: transcription factors (+), repressors (-) and the methylation switch (+/-) in schizophrenia.* Pharmacol Ther, 2006. **111**(1): p. 272-86.
285. Dong, E., et al., *Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(36): p. 13614-9.
286. Dong, E., et al., *Behavioral and molecular neuroepigenetic alterations in prenatally stressed mice: relevance for the study of chromatin remodeling properties of antipsychotic drugs.* Transl Psychiatry, 2016. **6**: p. e711.
287. Guidotti, A., et al., *Characterization of the action of antipsychotic subtypes on valproate-induced chromatin remodeling.* Trends Pharmacol Sci, 2009. **30**(2): p. 55-60.
288. Allsopp, K., et al., *Heterogeneity in psychiatric diagnostic classification.* Psychiatry Res, 2019. **279**: p. 15-22.
289. Hacimusalar, Y. and E. Esel, *Suggested Biomarkers for Major Depressive Disorder.* Noro Psikiyatr Ars, 2018. **55**(3): p. 280-290.
290. Gottesman, II and T.D. Gould, *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions.* Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 636-45.
291. Gould, T.D. and Gottesman, II, *Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models.* Genes Brain Behav, 2006. **5**(2): p. 113-9.
292. Greenwood, T.A., A. Shutes-David, and D.W. Tsuang, *Endophenotypes in Schizophrenia: Digging Deeper to Identify Genetic Mechanisms.* J Psychiatr Brain Sci, 2019. **4**(2).