



Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

“ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ”

ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ:

ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ - ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ - ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
(ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ)

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

**Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ**

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΒΕΖΥΡΑΚΗ - ΑΓΓΕΛΙΔΟΥ ΠΑΤΡΩΝΑ

ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΜ: 81

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2021

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ABSTRACT	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΤΟ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΦΟΡΤΙΟ ΤΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ	7
ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ	9
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	12
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	12
ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	15
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ	18
ΣΥΝΔΡΟΜΟ RETT	20
ΣΥΝΔΡΟΜΟ RHELAN-MCDERMID	21
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΥ Χ	24
ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΙΜΟΤΗΥ	28
ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	31
ΕΜΒΡΥΟΝΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	31
ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	34
ΝΕΥΡΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ	36
ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (iPSC's)	39
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
ΕΦΑΡΜΟΓΗ MSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	43
ΕΦΑΡΜΟΓΗ NSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	44
ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	45
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	51
ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ	60
ΕΘΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ	66
ΕΦΑΡΜΟΓΗ iPSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	70
ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΟΟΡΤΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	70
ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΜΕ iPSC's	71
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ	71
ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	84
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ iPSC's	86

ΚΡΙΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ iPSC's ΜΕΛΕΤΩΝ	90
ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ iPSC's ΜΕΛΕΤΩΝ	93
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	96

ABSTRACT

Psychiatric illnesses burden the health system significantly, accounting for 7.1% of the total burden of illnesses worldwide. Despite the great advances that have been made in recent decades, our knowledge of the pathophysiology of many common psychiatric disorders remains limited. Firstly, because they represent a malfunction in the less understood organ of the human body: the brain, and secondly, because of the great complexity suggested by our limited understanding of the genetic basis of mental illness. This dissertation gathers the latest data on the application of stem cells in the treatment of psychiatric disorders. In recent years, many studies have focused on immune abnormalities and the reduction of neurotrophic factors that characterize the pathophysiology of psychiatric disorders. It is known that MSCs have the ability to promote neurogenesis and the survival and differentiation of nerve cells through the expression of neurotrophic factors, e.g. of BDNF, NGF, and IGF. In particular, intra-hippocampal implantation of MSCs enhances hippocampal neurogenesis and does not affect the behavioral function of rats. In addition, ever-increasing evidence suggests that the management of NSCs has a significant impact on most psychiatric disorders. Current data suggest that both neurogenesis and oligodendrogenesis may be unregulated in psychiatric illnesses, possibly playing an essential role in their pathogenesis. Finally, phenotypes of various psychiatric disorders can be detected in hiPSC-derived neurons and the first models of hiPSC-based psychiatric illnesses are already reported.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ψυχιατρικά νοσήματα επιβαρύνουν σημαντικά το σύστημα υγείας, καθώς αποτελούν το 7,1% της συνολικής επιβάρυνσης των νοσημάτων παγκοσμίως. Παρά τη μεγάλη πρόοδο που σημειώθηκε τις τελευταίες δεκαετίες, οι γνώσεις μας για την παθοφυσιολογία πολλών κοινών ψυχιατρικών διαταραχών παραμένουν περιορισμένες. Αρχικά, διότι αντιπροσωπεύουν κάποια δυσλειτουργία στο λιγότερο κατανοητό όργανο του ανθρώπινου σώματος: τον εγκέφαλο, και αφετέρου, λόγω της μεγάλης πολυπλοκότητας που υποδηλώνει η περιορισμένη μας κατανόηση για τη γενετική βάση των ψυχικών ασθενειών. Η παρούσα διπλωματική εργασία συγκεντρώνει τα νεότερα δεδομένα σχετικά με την εφαρμογή των βλαστικών κυττάρων στη θεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών. Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις ανοσολογικές ανωμαλίες και στη μείωση των νευροτροφικών παραγόντων που χαρακτηρίζουν την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών. Είναι γνωστό ότι τα MSCs έχουν την ικανότητα να προάγουν τη νευρογένεση και την επιβίωση και διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων μέσω της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων, π.χ. των BDNF, NGF, και IGF. Συγκεκριμένα, η ενδο-ιπποκαμπική εμφύτευση MSCs ενισχύει την νευρογένεση του ιπποκάμπτου και δεν επηρεάζει τη συμπεριφορική λειτουργία των αρουραίων. Επιπλέον, συνεχώς αυξανόμενα στοιχεία, υποδεικνύουν ότι ο χειρισμός των NSC έχει σημαντικό αντίκτυπο στις περισσότερες ψυχιατρικές διαταραχές. Τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι τόσο η νευρογένεση όσο και η ολιγοδενδρογένεση ενδέχεται να είναι αρύθμιστες στο πλαίσιο των ψυχιατρικών ασθενειών, πιθανόν

παίζοντας ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεσή τους. Τέλος, οι φαινότυποι διάφορων ψυχιατρικών διαταραχών μπορούν να εντοπιστούν σε νευρώνες που προέρχονται από hiPSC και ήδη αναφέρονται τα πρώτα μοντέλα ψυχιατρικών νόσων που βασίζονται στα hiPSC.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΤΟ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΦΟΡΤΙΟ ΤΩΝ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ

Οι ψυχιατρικές ασθένειες επιβαρύνουν σημαντικά το σύστημα υγείας, την οικονομία και την ευημερία των ασθενών και των ατόμων του περιβάλλοντός τους παγκοσμίως. Το μέγεθος αυτού του προβλήματος αναδεικνύεται από ποικίλα γεγονότα. Πρώτον, όταν αξιολογείται σε χρόνια ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία (DALYs) - μέτρο του αριθμού των ετών που χάθηκαν λόγω κακής υγείας, αναπηρίας και πρόωρου θάνατου - οι ψυχικές ασθένειες και η χρήση ουσιών αντιπροσωπεύουν συνολικά 173,1 εκατομμύρια DALY ή περίπου το 7,1% της συνολικής επιβάρυνσης των νοσημάτων παγκοσμίως (Σχήμα 1α).¹ Στις Ηνωμένες Πολιτείες η μείζων κατάθλιψη κατέλαβε την 5η θέση και το άγχος κατέλαβε την 13η θέση από τις 291 ιατρικές παθήσεις που συμβάλλουν στο φορτίο DALY.² Σε όλο τον κόσμο, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) κατατάχθηκε 5η μεταξύ των 10 πρώτων αιτίων αναπηρίας στις ανεπτυγμένες χώρες. Δεύτερον, το παγκόσμιο φορτίο που οφείλεται στις ψυχιατρικές ασθένειες αυξάνεται σταθερά τα τελευταία χρόνια. Μεταξύ του 1990 και του 2010, το φορτίο των ψυχιατρικών διαταραχών και των διαταραχών χρήσης ουσιών αυξήθηκε σχεδόν κατά 22% (Σχήμα 1β).³ Πρόσφατα, οι Vigo et al.⁴ ισχυρίστηκαν ότι το παγκόσμιο φορτίο των ψυχιατρικών ασθενειών πιθανότατα υποτιμάται κατά περισσότερο από το ένα τρίτο, υποδηλώνοντας ότι η επίδραση των ψυχιατρικών νοσημάτων μπορεί να είναι ακόμη πιο δραματική από ό, τι εκτιμάται

σήμερα. Τέλος, οι ψυχικές ασθένειες έχουν επίσης ένα σημαντικό οικονομικό αντίκτυπο το οποίο εκτιμάται ότι ισοδυναμεί με το κόστος της φροντίδας των ασθενών με καρκίνο.⁵ Οι σοβαρές ψυχικές ασθένειες εκτιμάται ότι σχετίζεται με απώλεια 193,2 δισεκατομμυρίων δολαρίων των προσωπικών κερδών στις Ηνωμένες Πολιτείες.⁶ Παρά το γεγονός ότι πολλές επιδημιολογικές μελέτες για ψυχιατρικές ασθένειες διεξάγονται στον αναπτυσσόμενο κόσμο, η ψυχική υγεία αντιπροσωπεύει ακόμα ένα μεγάλο πρόβλημα παγκοσμίως. Από τις 188 χώρες που εξετάστηκαν στην Παγκόσμια Μελέτη για το Φορτίο των Νοσημάτων το 2013 (Global Burden of Disease Study), η κατάθλιψη ήταν στις κορυφαίες 10 αιτίες DALYs για 130 χώρες (69%).¹ Αυτά τα στοιχεία είναι ανησυχητικά δεδομένου ότι εκτός του δυτικού κόσμου, πρόσθετοι παράγοντες περιπλέκουν περαιτέρω τη φροντίδα των ασθενών. Για παράδειγμα, οι ψυχίατροι και άτομα εκπαιδευμένα για τη θεραπεία ψυχικών ασθενειών είναι εξαιρετικά σπάνια σε πολλές φτωχές χώρες.⁷ Εκτιμάται ότι το 75% των ψυχικά ασθενών σε χώρες χαμηλού εισοδήματος δεν έχουν πρόσβαση σε φροντίδα.⁸ Επιπλέον, κοινωνικοί και πολιτιστικοί παράγοντες οδηγούν σε ένα στίγμα που περιβάλλει τις ψυχικές διαταραχές, το οποίο αποτρέπει τους ασθενείς από την αναζήτηση κατάλληλης θεραπείας.⁹ Συνολικά, αυτή η απαίσια εικόνα υπογραμμίζει την τεράστια ανάγκη για μια εις βάθος κατανόηση καθώς και εύρεση αποτελεσματικών θεραπειών για τις ψυχικές διαταραχές. Αναδεικνύεται επίσης το εξής σημαντικό ερώτημα: Πού βρίσκεται η έρευνα για τις ψυχιατρικές ασθένειες σήμερα;

a

DALYs

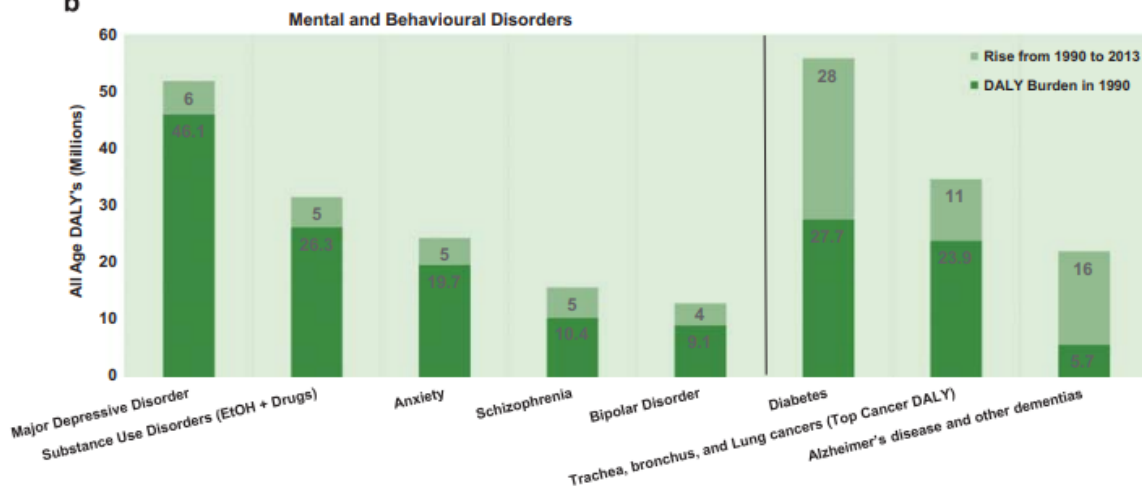
Disability adjusted Life Years, a metric for disease burden, represents the sum of Years Lived with Disability (YLDs) and Years lost due to early death (YLLs).

$$= \text{YLDs} + \text{YLLs}$$

Years Lived with Disability Years of Life Lost



b



Adapted from a systematic analysis for the GBD 2010 and GBD 2013

Σχήμα 1: Γράφημα του ποσοστού των συνηθέστερων ψυχικών και συμπεριφοριακών διαταραχών σε DALY's

ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ

Παρά τη μεγάλη πρόοδο που σημειώθηκε τις τελευταίες δεκαετίες, οι γνώσεις μας για την παθοφυσιολογία πολλών κοινών ψυχιατρικών διαταραχών παραμένουν περιορισμένες. Η καθυστέρηση που παρουσιάστηκε σε αυτόν τον τομέα σε σύγκριση με άλλα ιατρικά πεδία δεν είναι χωρίς αιτία, καθώς υπάρχουν αρκετά και μοναδικά

εμπόδια στη μελέτη των ψυχικών ασθενειών. Πρώτον, οι ψυχικές διαταραχές αντιπροσωπεύουν κάποια δυσλειτουργία στο λιγότερο κατανοητό όργανο του ανθρώπινου σώματος: τον εγκέφαλο. Δεύτερον, η περιορισμένη μας κατανόηση για τη γενετική βάση των ψυχικών ασθενειών υποδηλώνει μεγάλη πολυπλοκότητα. Μελέτες σε μονοζυγωτικούς διδύμους δείχνουν επανειλημμένα ότι η γενετική σύνθεση των ψυχιατρικών ασθενών συμβάλλει στην ασθένειά τους.¹⁰ Για παράδειγμα, η κληρονομικότητα της διπολικής διαταραχής (BPD) και της σχιζοφρένειας (SCZ) εκτιμάται ότι είναι μεταξύ 80 και 90% .^{11,12} Αυτός ο βαθμός κληρονομικότητας είναι υψηλότερος από αυτόν που σχετίζεται με τον καρκίνο του μαστού (30%),¹³ του διαβήτη τύπου II (50-70%)¹⁴ και της υπέρταση (40-60%).¹⁵ Επιπλέον, γονιδιακές μελέτες συσχέτισης δείχνουν ότι οι ψυχιατρικές ασθένειες είναι γενικά πολυγονιδιακές, με πολλές γενετικές παραλλαγές να συμβάλλουν στην επίπτωση και τον φαινότυπο.¹⁶ Περιπλέκοντας περαιτέρω το πρόβλημα, πολλές από αυτές τις γενετικές παραλλαγές υπάρχουν σε μη κωδικοποιητικές περιοχές με άγνωστες λειτουργίες.¹⁶ Οι αξιοσημείωτες εξαιρέσεις περιλαμβάνουν τα σύνδρομα Rett και Fragile X που προκύπτουν από καθορισμένους μονογονιδιακούς παράγοντες κινδύνου.¹⁷ Τρίτον, η έλλειψη μοντέλων δυσχεραίνει τη μελέτη των ψυχιατρικών διαταραχών. Παρά τη μεγάλη χρησιμότητα των ζωικών μοντέλων στην ανίχνευση συντηρημένων νευρωνικών μοριακών οδών και διευκρινιστικών νευρωνικών κυκλωμάτων, αυτά αποτυγχάνουν να αναπαραστήσουν πλήρως οποιαδήποτε από τις ψυχιατρικές διαταραχές που ορίζονται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, Πέμπτη Έκδοση (DSM-5). Επιπλέον, οι καθορισμένες ασθένειες του DSM-5 αντιπροσωπεύουν περισσότερο μια ποικιλία ειδικών παθολογιών, καθεμία από τις οποίες προκαλεί ένα σχετικό σύνολο

συμπτωμάτων. Επομένως, ενδέχεται να μην είναι εφικτό να αναπαρασταθεί μια δεδομένη ψυχιατρική διαταραχή σε ένα μόνο μοντέλο οργανισμού. Η περιορισμένη πρόσβαση σε τύπους ιστών και κυττάρων που σχετίζονται με την ανθρώπινη νόσο αποτελεί ένα σημαντικό εμπόδιο για την εύρεση των μηχανισμών της ασθένειας. Για να μελετηθεί καλύτερα το μοριακό επίπεδο, η επιστημονική κοινότητα χρησιμοποιεί βιοψίες ασθενών, κυτταρικές γραμμές και ιστό μετά το θάνατο του ασθενούς . Κάθε μία από αυτές τις προσεγγίσεις παραμένει μη βέλτιστη για τη μελέτη των ψυχιατρικών παθήσεων. Οι βιοψίες εγκεφαλικού ιστού είναι πολύ επεμβατικές και αίρουν ηθικά προβλήματα για την απόκτηση και απόδοση λίγου μόνο υλικού. Επιπλέον, οι μετα-μιτωτικοί νευρώνες δεν μπορούν να επεκταθούν in vitro. Οι κυτταρικές γραμμές που χρησιμοποιούνται συνήθως δεν ισχύουν για τη μελέτη των ψυχιατρικών ασθενειών, και υπάρχουν λίγες μόνο ακέραιες αθανατοποιημένες κυτταρικές σειρές . Επιπλέον, οι λίγες σχετικές κυτταρικές γραμμές αποτυγχάνουν να αποδώσουν πλήρως την αιτιολογία της νόσου ή τη γενετική των ασθενών. Επί του παρόντος, η καλύτερη μέθοδος πρόσβασης σε εγκεφαλικούς ιστούς για συγκεκριμένους ασθενείς είναι η δειγματοληψία μετά θάνατον, η οποία συνήθως αντιπροσωπεύει καθυστερημένα στάδια της νόσου και δίνει μία περιορισμένη εικόνα της παθογένεσης των διαταραχών που παρουσιάζονται συχνά νωρίς στη ζωή.¹⁸ Επίσης, αυτοί οι ιστοί σπάνια αντιπροσωπεύουν τη φυσική πορεία της εξέλιξης της νόσου επειδή οι περισσότεροι ασθενείς λαμβάνουν κάποια μορφή ιατρικής ή ψυχολογικής παρέμβασης μετά τη διάγνωση. Συγχυτικό παράγοντα αποτελούν και διάφορες συννοσηρότητες που συνοδεύουν την ψυχική ασθένεια καθώς και οι παραλλαγές των διαφορετικών μεθόδων αποθήκευσης των ιστών. Έτσι, η κατανόηση των ψυχιατρικών νοσημάτων θα βασιστεί σε τεχνολογίες που επιτρέπουν

μεγαλύτερη πρόσβαση σε τύπους ανθρώπινων νευρωνικών κυττάρων που επηρεάζονται από την ψυχική ασθένεια και είναι επιπλέον ικανές να αντιπροσωπεύσουν το γενετικό υπόβαθρο του ασθενούς. Μια τέτοια πρόοδος θα διευκόλυne τη μελέτη των ψυχιατρικών διαταραχών σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο και τον ρόλο των γενετικών παραλλαγών στην αιτιολογία της νόσου. Θα παρέχει επίσης μια νέα πλατφόρμα για τον έλεγχο φαρμάκων και τον εντοπισμό νέων και βελτιωμένων θεραπειών.¹⁸

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ

Σοβαρές ψυχιατρικές διαταραχές ή ψυχικές ασθένειες, όπως η σχιζοφρένεια (SCZ), οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (ASD), η διπολική διαταραχή (BP) και οι διαταραχές άγχους, είναι χρόνιες και σύνθετες νευρολογικές ασθένειες που προσβάλλουν μεγάλο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού.^{19,20} Τα διαθέσιμα φάρμακα σήμερα στοχεύουν κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, συχνά είναι μερικώς μόνο αποτελεσματικά και έχουν σημαντικές παρενέργειες στα λειτουργικά νευρικά συστήματα.^{21,22} Έτσι, η ανάπτυξη μιας θεραπείας βασισμένης στην κατανόηση της αιτιολογίας και της παθογένεσης της ασθένειας είναι επιτακτική.

ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

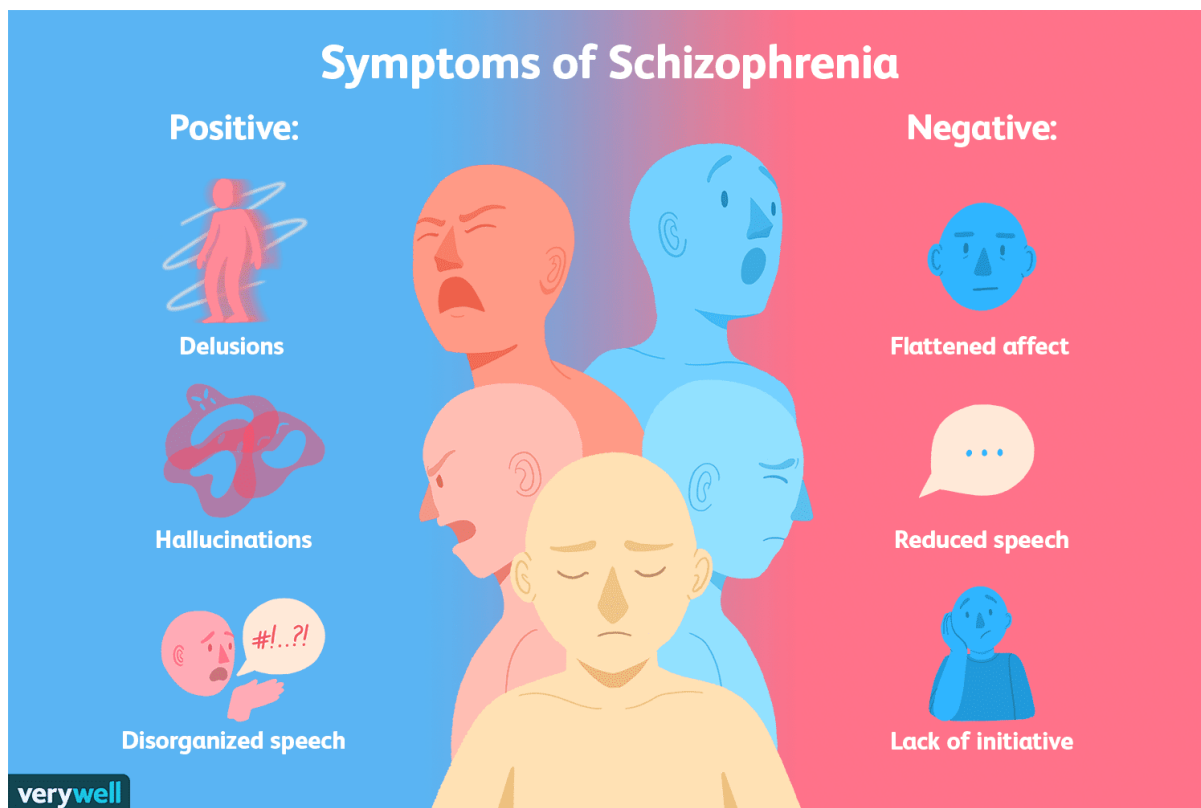
Οι σχιζοφρενικές διαταραχές χαρακτηρίζονται από βασικές και χαρακτηριστικές διαστρεβλώσεις της σκέψης και της αντίληψης και από ασύμβατο ή αμβλύ συναίσθημα. Η διαύγεια της συνείδησης και οι νοητικές ικανότητες συνήθως

διατηρούνται, αν και στην πορεία του χρόνου μπορούν να προκύψουν ορισμένα ελλείμματα των γνωστικών λειτουργιών. Η διαταραχή αφορά τις πιο βασικές λειτουργίες που δίνουν στο φυσιολογικό άτομο το αίσθημα της ατομικότητας, της μοναδικότητας και του ελέγχου του εαυτού του. Το άτομο αισθάνεται ότι οι πιο προσωπικές του σκέψεις, συναισθηματικές καταστάσεις και πράξεις είναι συχνά γνωστές στους γύρω του ή ότι τις μοιράζεται με άλλους και μπορεί να αναπτύξει ερμηνευτικού τύπου παραληρητικές ιδέες, με αποτέλεσμα να πιστεύει ότι φυσικές ή υπερφυσικές δυνάμεις επηρεάζουν τις σκέψεις και τις πράξεις του με τρόπους που συχνά θεωρούνται παράξενοι. Το άτομο θεωρεί τον εαυτό του ως τον άξονα των πάντων που συμβαίνουν γύρω του. Συχνές είναι οι ψευδαισθήσεις ιδιαίτερα οι ακουστικές, με περιεχόμενο σχολιαστικό της συμπεριφοράς και των σκέψεων του ατόμου.²³

Η αντίληψη συχνά διαταράσσεται με άλλοτε άλλους τρόπους. Τα χρώματα ή οι ήχοι μπορεί να φαίνονται ασυνήθιστα ζωηρά ή αλλαγμένα, όσον αφορά την ποιότητά τους, και ασήμαντα χαρακτηριστικά των συνηθισμένων πραγμάτων μπορεί να φαίνονται πιο σημαντικά από ολόκληρο το αντικείμενο ή τη συγκεκριμένη συνθήκη. Η αμηχανία είναι επίσης συχνή από την αρχή της διαταραχής και συχνά οδηγεί στην πεποίθηση ότι οι καθημερινές καταστάσεις έχουν ένα ξεχωριστό, συνήθως απειλητικό, νόημα - ιδιαίτερα για το ίδιο το άτομο. Στην χαρακτηριστική σχιζοφρενική διαταραχή της σκέψης, περιφερικά και άσχετα χαρακτηριστικά της όλης εικόνας, τα οποία φυσιολογικά αναστέλλονται στην εκούσια νοητική δραστηριότητα, έρχονται στο προσκήνιο και χρησιμοποιούνται αντί για άλλα τα οποία είναι σχετικά και κατάλληλα για τη συγκεκριμένη κατάσταση. Κατά συνέπεια, η σκέψη γίνεται ασαφής, ελλειπτική

και δυσνόητη και η έκφρασή της στο λόγο μερικές φορές ακατανόητη. Οι ανακοπές και οι παρεμβολές στη ροή της σκέψης είναι συχνές και δίνεται η εντύπωση ότι οι σκέψεις αποσπώνται από κάποιον εξωτερικό παράγοντα. Το συναίσθημα είναι χαρακτηριστικά ρηχό, ιδιότροπο ή ασύμβατο. Η αμφιθυμία και η διαταραχή της βούλησης μπορεί να εμφανίζονται ως νωθρότητα, αρνητισμός ή εμβροντησία. Μπορεί να υπάρχει κατατονία.²³

Η έναρξη μπορεί να είναι οξεία, με έντονες διαταραχές της συμπεριφοράς, ή ύπουλη, με προοδευτική ανάπτυξη παράξενων ιδεών και τρόπων του φέρεσθαι. Η πορεία της διαταραχής επίσης ποικίλλει σημαντικά και δεν είναι υποχρεωτικά χρόνια ή προοδευτικά επιδεινούμενη. Σε ένα ποσοστό περιπτώσεων, που μπορεί να ποικίλλει σε διαφορετικά πολιτισμικά περιβάλλοντα και πληθυσμούς, η έκβαση είναι η πλήρης ή σχεδόν πλήρης ανάρρωση. Τα δύο φύλα προσβάλλονται σε ίσο περίπου ποσοστό, αλλά η διαταραχή φαίνεται ότι αρχίζει αργότερα στις γυναίκες.²³



Εικόνα 1: Συμπτώματα της σχιζοφρένειας

<https://www.verywellmind.com/what-are-the-symptoms-of-schizophrenia-2953120> 18/3/2021

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από επανειλημμένα (τουλάχιστον δύο) επεισόδια, κατά τη διάρκεια των οποίων η διάθεση και τα επίπεδα δραστηριότητας του ασθενούς διαταράσσονται σημαντικά. Η διαταραχή αυτή συνίσταται σε πολλές περιπτώσεις σε υπερθυμία και αυξημένη ενεργητικότητα και δραστηριότητα (μανία ή υπομανία) και σε άλλες περιπτώσεις σε πτώση της διάθεσης και μειωμένη ενεργητικότητα και δραστηριότητα (κατάθλιψη). Χαρακτηριστικά, η αποδρομή μεταξύ των επεισοδίων είναι συνήθως πλήρης και η συχνότητα μεταξύ των δύο φύλων είναι σχεδόν ίση και εγγίζει πιο πολύ την ισότιμη κατανομή σε σχέση με άλλες διαταραχές

της διάθεσης. Ασθενείς, οι οποίοι πάσχουν μόνο από επανειλημμένα επεισόδια μανίας, ταξινομούνται ως διπολικοί, επειδή είναι συγκριτικά σπάνιοι και παρομοιάζουν (στο οικογενειακό ιστορικό, στην προνοσηρή προσωπικότητα, στην ηλικία έναρξης και στη μακροπρόθεσμη πρόγνωση) με αυτούς, οι οποίοι επίσης έχουν τουλάχιστον σποραδικά επεισόδια κατάθλιψης.²³

Τα μανιακά επεισόδια έχουν συνήθως απότομη έναρξη και η διάρκειά τους είναι μεταξύ 2 εβδομάδων και 4-5 μηνών (μέση διάρκεια περίπου 6 μηνών), αν και σπανίως υπερβαίνουν το ένα έτος, με εξαίρεση τους ηλικιωμένους. Τα επεισόδια και των δύο τύπων είναι συχνά επακόλουθα ψυχοπιεστικών γεγονότων ζωής ή άλλων ψυχικών τραυμάτων, αλλά η παρουσία τέτοιων ψυχοπιεστικών παραγόντων δεν είναι ουσιαστική προϋπόθεση για τη διάγνωση. Το πρώτο επεισόδιο είναι δυνατόν να επισυμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, από την παιδική μέχρι τη γεροντική. Η συχνότητα των επεισοδίων και ο τρόπος αποδρομής και υποτροπής ποικίλλουν και στις δύο περιπτώσεις, αν και οι αποδρομές τείνουν να γίνονται βραχύτερες με την πάροδο του χρόνου και οι καταθλίψεις να γίνονται συχνότερες και διαρκέστερες μετά τη μέση ηλικία.²³

Αν και κατά την αρχική αντίληψη της “μανιοκαταθλιπτικής ψύχωσης” είχαν περιληφθεί ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν μόνον από κατάθλιψη, ο όρος “μανιοκαταθλιπτική διαταραχή ή ψύχωση” τώρα χρησιμοποιείται κυρίως ως συνώνυμο της διπολικής διαταραχής²³

Η διπολική διαταραχή έχει τέσσερις βασικούς τύπους:

- ❖ Διπολική Διαταραχή τύπου I: Εκδηλώνεται από μανιακά επεισόδια που διαρκούν τουλάχιστον 7 ημέρες ή από μανιακά συμπτώματα που είναι τόσο σοβαρά ώστε το άτομο να χρειάζεται άμεση νοσοκομειακή περίθαλψη. Συνήθως εμφανίζονται και καταθλιπτικά επεισόδια τα οποία διαρκούν τουλάχιστον δυο εβδομάδες.
- ❖ Διπολική Διαταραχή τύπου II: Η εμφάνιση ενός τουλάχιστον μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου και ενός επεισοδίου υπομανίας. Χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη ενός τουλάχιστον υπομανιακού επεισοδίου και κυρίως καταθλιπτικών επεισοδίων.
- ❖ Κυκλοθυμική Διαταραχή: Συνδυασμός συμπτωμάτων υπομανίας ή κατάθλιψης που διαρκούν τουλάχιστον 2 χρόνια (1 έτος σε παιδιά και εφήβους).
- ❖ Άλλοι τύποι: Εκδηλώνονται με τα τυπικά συμπτώματα της διπολικής διαταραχής, χωρίς όμως να μπορεί να προκύψει διάγνωση για Διπολική Διαταραχή τύπου I ή II με βάση τα παραπάνω διαγνωστικά κριτήρια. ²⁴

BIPOLAR DISORDER

Bipolar disorder (BPD), previously known as manic depression, is a mental disorder that causes periods of depression and periods of abnormally elevated mood (is known as mania).

The causes are not clearly understood, but both environmental and genetic factors play a role. Environmental risk factors include a history of childhood abuse and long-term stress.


SOME SYMPTOMS

- ✓ Uncharacteristic periods of anger and aggression.
- ✓ Grandiosity and overconfidence.
- ✓ Easy tearfulness, frequent sadness.
- ✓ Needing little sleep to feel rested.
- ✓ Uncharacteristic impulsive behavior.
- ✓ Moodiness.
- ✓ Confusion and inattention.


THE KEYS TO SELF-HELP


Get educated 


Get moving 

Keep stress in check 

Seek support 

Stay closely to friends and family 

Sleep and eat healthy 

Monitor your moods 

Εικόνα 2: Συμπτώματα διπολικής διαταραχής και τρόποι βοήθειας των ασθενών
<https://vistasolmedicalgroup.com/what-to-know-about-bipolar-disorder/> 13/3/2021

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Το φάσμα του αυτισμού (γνωστό και ως διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού) είναι εύρος νευροαναπτυξιακών ψυχικών διαταραχών. Περιλαμβάνει τον αυτισμό και το σύνδρομο Άσπεργκερ. Τα άτομα που ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού συχνά

αντιμετωπίζουν δυσκολίες με την κοινωνική τους αλληλεπίδραση και επικοινωνία και μπορεί να εκθέτουν περιορισμένες, επαναλαμβανόμενες συνήθειες συμπεριφοράς, ενδιαφέροντα ή δραστηριότητες. Τα συμπτώματα αναγνωρίζονται συνήθως στην ηλικία των ενός με δύο ετών.²⁵ Τα μακροχρόνια προβλήματα περιλαμβάνουν: δυσκολία εκτέλεσης καθημερινών εργασιών, διατήρησης σταθερής εργασίας, και δημιουργίας-διατήρησης σχέσεων.²⁶

Η αιτία εκδήλωσης του φάσματος του αυτισμού είναι αβέβαιη.²⁷ Οι παράγοντες κινδύνου είναι: γονέας μεγαλύτερης ηλικίας, οικογενειακό ιστορικό αυτισμού και συγκεκριμένες γενετικές καταστάσεις.²⁷ Εκτιμάται ότι το 64% με 91% των πιθανοτήτων είναι βάσει οικογενειακού ιστορικού. Η διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα.²⁷ Το DSM-5 επαναόρισε τις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού για να συμπεριλάβει προηγούμενες διαγνώσεις αυτισμού, συνδρόμου Άσπεργκερ, διάχυτης αναπτυξιακής διαταραχής και άλλων.

Οι προσπάθειες θεραπείας είναι γενικά εξατομικευμένες, οι οποίες περιλαμβάνουν συμπεριφορική θεραπεία και διδασκαλία βασικών ικανοτήτων.²⁷ Για λόγους βελτίωσης των συμπτωμάτων δύναται να χρησιμοποιηθεί ιατρική αγωγή.²⁷ Ωστόσο δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία υπέρ της χρήσης ιατρικής αγωγής.²⁸

Το φάσμα του αυτισμού επηρεάζει περίπου το 1% των ατόμων (62.2 εκατομμύρια παγκοσμίως) στο κόσμο σύμφωνα με δεδομένα για το 2015.^{25,29} Στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμάται ότι επηρεάζει πάνω από το 2% των παιδιών (περίπου 1.5 εκατομμύριο) το 2016. Οι άνδρες έχουν τέσσερις φορές υψηλότερη πιθανότητα να

διαγνωστούν με διαταραχή του φάσματος του αυτισμού σε σχέση με τις γυναίκες. Ο όρος "φάσμα" μπορεί να αναφέρει στο εύρος ή τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, οδηγώντας κάποιους να υποστηρίξουν ένα διαχωρισμό ανάμεσα σε περιπτώσεις σοβαρών αυτιστικών διαταραχών όπου οι πάσχοντες δεν μπορούν να μιλήσουν ή να φροντίσουν τον εαυτό τους, και άτομα με αυτισμό υψηλότερης λειτουργικότητας.³⁰



Εικόνα 3: Διαταραχές του φάσματος του αυτισμού.

<https://functionalmedsystem.com/en/autism-spectrum-disorders-asd/> 18/3/2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ RETT

Το σύνδρομο Rett είναι μια κατάσταση προκαλούμενη από άγνωστο αίτιο, η οποία μέχρι σήμερα, έχει αναφερθεί μόνο σε κορίτσια και διαφοροποιείται με βάση τη χαρακτηριστική έναρξη, πορεία και συμπτωματολογία. Συνήθως, η διαταραχή αυτή αρχίζει μεταξύ 7ου και 24ου μηνός της ηλικίας. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι: οι στερεοτυπικές κινήσεις συστροφής των χεριών, ο υπεραερισμός και η απώλεια των

σκόπιμων κινήσεων των χεριών. Η κοινωνική ανάπτυξη και η ανάπτυξη μέσω του παιχνιδιού αναστέλλονται κατά τα πρώτα 2 ή 3 έτη της ηλικίας, αλλά το κοινωνικό ενδιαφέρον τείνει να διατηρείται. Κατά τη μέση παιδική ηλικία, συνήθως εμφανίζονται αταξία και απραξία, που συνδυάζονται με σκολίωση ή κυφοσκολίωση και ενίοτε με χοριοαθετωσικές κινήσεις. Σε όλες τις περιπτώσεις, προκύπτει σοβαρό νοητικό έλλειμμα. Συχνά, κατά την πρώιμη ή τη μέση παιδική ηλικία, εμφανίζονται σπασμοί.²³



Εικόνα 4: Παιδί με σύνδρομο Rett
www.rettssyndrome.org 10/3/2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ PHELAN-MCDERMID

Το σύνδρομο Phelan - McDermid (ή αλλιώς σύνδρομο 22q13) είναι μια σπάνια και σοβαρή γενετική πάθηση, η οποία οφείλεται σε διαγραφή ή κάποια άλλη διαφορετική δομική αλλαγή στην καταληκτική άκρη του χρωμοσώματος 22 στην περιοχή 22q13 ή σε μετάλλαξη στο γονίδιο SHANK3 του χρωμοσώματος 22. Περιγράφηκε πρώτη

φορά το 1998 από τις Δρ. Phelan και McDermid από τις οποίες πήρε και το όνομά του.³¹

Το σύνδρομο Phelan - McDermid μπορεί να προκαλέσει μια πληθώρα αναπτυξιακών διαταραχών και προβλημάτων υγείας. Καθώς τα παιδιά με Phelan - McDermid μεγαλώνουν, αναπτύσσουν διαφορετικά συμπτώματα. Στη συντριπτική τους πλειοψηφία τα άτομα με Phelan - McDermid δεν είναι σε θέση να γίνουν ανεξάρτητα λειτουργικά άτομα.³¹

- Τα άτομα εμφανίζουν από μέτρια έως σοβαρή νοητική υστέρηση.
- Περίπου το 75% των ατόμων ανήκουν στο φάσμα του αυτισμού.
- Παρουσιάζουν προβλήματα συμπεριφοράς και προσαρμογής.
- Συχνά αναφέρονται προβλήματα ύπνου και σίτισης, καθώς και εκπαίδευσης τουαλέτας.
- Η πλειοψηφία των ατόμων με σύνδρομο Phelan - McDermid δεν αναπτύσσει ομιλία. Ωστόσο, λίγα από αυτά αναπτύσσουν λειτουργικό λόγο, ενώ παρατηρούνται και μεγάλες διαφοροποιήσεις στις δυνατότητες επικοινωνίας τους με μη λεκτικό τρόπο.
- Τα περισσότερα άτομα με σύνδρομο Phelan - McDermid παρουσιάζουν υποτονία.
- Η πλειοψηφία παρουσιάζει δυσπραξία, δυσκολίες στην αδρή και λεπτή κινητικότητα, καθώς και στον οπτικοκινητικό συντονισμό.
- Σε μεγάλο ποσοστό παρουσιάζουν κάποια μορφή επιληψίας σε κάποιο σημείο της ζωής τους.

- Άλλα προβλήματα υγείας μπορεί να είναι επιπλοκές στην υγεία τους, όπως δυσκολίες πέψης, δυσκοιλιότητα, δυσλειτουργίες στον ανοσοποιητικό τους σύστημα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκολίες στην ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος.
- Βασικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι επίσης οι επαναλαμβανόμενες παλινδρομήσεις και ψυχιατρικά επεισόδια.

Παρά τα παραπάνω αναπτυξιακά και ιατρικά προβλήματα, τα παιδιά με σύνδρομο Phelan - McDermid τείνουν να μπορούν εύκολα να διασκεδάσουν και να είναι χαρούμενα.³¹

Στη συντριπτική του πλειοψηφία το σύνδρομο θεωρείται ως τυχαία μετάλλαξη και μόνο ένα μικρό ποσοστό οφείλεται σε κληρονομικούς παράγοντες. Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με μία σειρά γενετικών τεστ:³¹

- Μοριακό Καρυότυπο (Chromosome Microarray Analysis)
- Whole Genome / Exome Sequencing
- FISH test



Εικόνα 5: Άτομα με σύνδρομο Phelan - McDermid

https://www.researchgate.net/figure/Images-of-individuals-with-Phelan-McDermid-syndrome-illustrating-common-dysmorphic-facial_fig1_273784731 19/3/2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΥΘΡΑΥΣΤΟΥ Χ

Το σύνδρομο Εύθραυστου Χ (Fragile X Syndrome, FXS) αποτελεί την πιο συχνή αιτία μονογονιδιακής κληρονομούμενης νοητικής υστέρησης κυρίως σε άρρενες ασθενείς. Χαρακτηρίζεται από ποικίλου βαθμού νοητική υστέρηση (NY), υπερκινητικότητα και διαταραχές συμπεριφοράς όπως οι στερεοτυπίες και οι

αντιδράσεις στο φάσμα του αυτισμού. Συχνά παρατηρούνται δυσμορφικά στίγματα (μακρύ πρόσωπο με προέχοντα αυτιά) και μακροορχιδισμό στην εφηβεία. Εκτός από τη ΝΥ, δύο ακόμα κλινικές οντότητες έχουν συσχετιστεί με τη φορεία του συνδρόμου και εκδηλώνονται σε ενήλικες, το σύνδρομο FXTA (Fragile X tremor Ataxia Syndrome) που πλήττει άνδρες μετά τα 50 έτη και η Πρόωρη Ωοθηλακική Ανεπάρκεια (Premature Ovarian Failure, POF) σε γυναίκες κάτω των 40 ετών

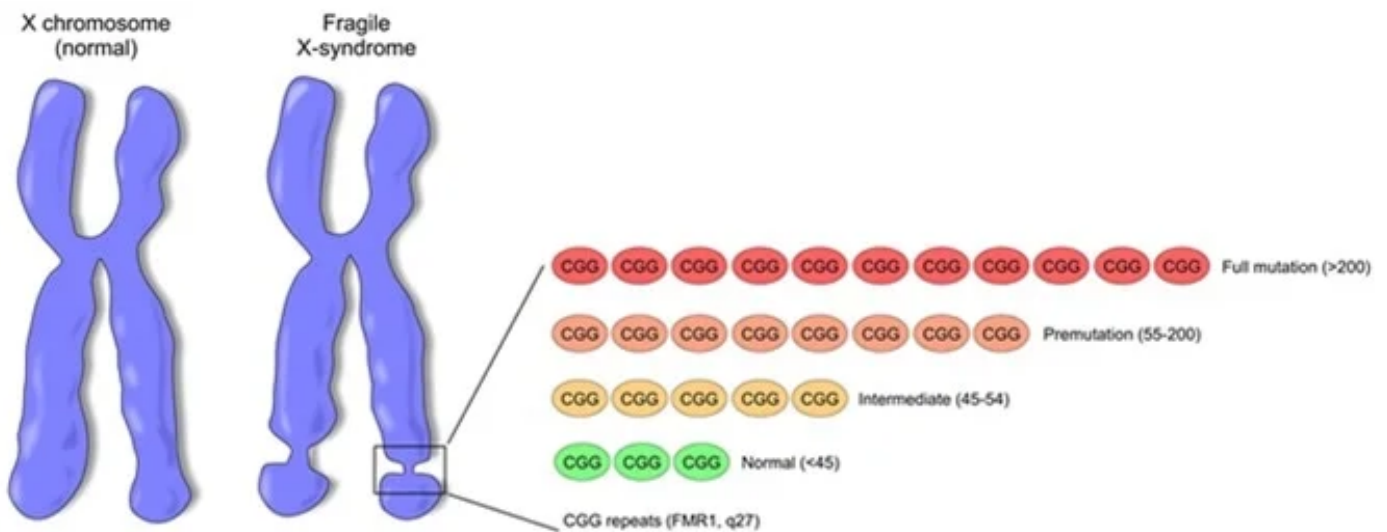
Ενώ το FXS θεωρείται φυλοσύνδετο υπολειπόμενο νόσημα διαφοροποιείται σημαντικά από τους κανόνες του Mendel, εφόσον αναφέρονται άρρενες που φέρουν τη μετάλλαξη και δεν νοσούν αλλά και θήλεα που νοσούν βαρύτερα. Το σύνδρομο Εύθραυστου Χ μεταβιβάζεται μόνο από μητέρα σε παιδιά, παρά την πρόσφατη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία δύο διαφορετικών περιπτώσεων πατρικής μεταβίβασης. Σύμφωνα με το παράδοξο της Sherman, ο κίνδυνος μεταβίβασης της μετάλλαξης αλλά και επέκτασης της και εκδήλωσης των συμπτωμάτων του FXS εξαρτάται σημαντικά από τη θέση του ατόμου στο γενεαλογικό δέντρο και αυξάνεται στις επόμενες γενιές. Η ύπαρξη της «γκρίζας ζώνης» που διαμορφώνεται από τα αλληλόμορφα 40-60 επαναλήψεων καθώς και ο πολύπλοκος τρόπος εκτίμησης του κινδύνου επέκτασης που σχετίζεται με το μέγεθος της αλληλουχίας δυσχεραίνουν πολύ τη γενετική συμβουλευτική.³²

Διεθνώς εκτιμάται ότι η συχνότητα του συνδρόμου ανέρχεται στα 1:4000-1:9000 αγόρια και 1:7000 με 1:15000 κορίτσια. Πληθυσμιακές μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε Καναδικό, Ισραηλινό και Φινλανδικό πληθυσμό έχουν αναδείξει μια συχνότητα φορίας αλληλομόρφου > 55 CGG που ποικίλει από 1:254 έως 1:69 γυναίκες.³²

Αρχικά το σύνδρομο συσχετίστηκε με την παρουσία ενός εύθραυστου σημείου στα μακρά σκέλη του χρωμοσώματος X (Εικόνα 6) μετά από καλλιέργεια λεμφοκυττάρων σε ένδεια φυλλικού οξέος (FRAXA). Στη συνέχεια με την ταυτοποίηση του γονιδίου FMR-1 αποδείχθηκε ότι στο ~98-99% των περιπτώσεων το σύνδρομο οφείλεται στην επέκταση μιας τρινουκλεοτιδικής αλληλουχίας CGG στο εξόνιο 1 του γονιδίου FMR-1 (Xq28.3). Η αλληλουχία CGG είναι ιδιαίτερα πολυμορφική και μπορεί να ανευρίσκεται σε τέσσερις διαφορετικές μορφές στο γενικό πληθυσμό:

1. τη φυσιολογική (5-40 επαναλήψεις) με πιο κοινά αλληλόμορφα αυτά με 28,29,ή 30 επαναλήψεις (ανάλογα με τον πληθυσμό)
2. τη «γκρίζα ζώνη» («GZ») (40-58 επαναλήψεις) που δεν είναι γνωστό αν θα διατηρηθεί σταθερή στην επόμενη γενιά
3. την προμετάλλαξη (ΠρΜ) (59-200 επαναλήψεις) που χαρακτηρίζει τους φορείς και
4. την πλήρη μετάλλαξη (ΠΜ) (>>200 επαναλήψεις) που συναντάται στους ασθενείς.

Η επέκταση της αλληλουχίας CGG σε πλήρη μετάλλαξη έχει σαν αποτέλεσμα την υπερμεθυλίωση και μεταφραστική απενεργοποίηση του γονιδίου με αποτέλεσμα τη μη παραγωγή της αναμενόμενης πρωτεΐνης FMRP. Η FMRP είναι μια RNA συνδεδεμένη πρωτεΐνη που συμμετέχει στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων του νευρικού συστήματος και στο 1% των ασθενών με FXS η απουσία της οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις ή ελλείμματα κατά μήκος του γονιδίου.³²



World statistics
Fragile X premutation (number of carriers) More common in men (approx. 1 in 468 men, 1 in 151 women)
Fragile X full mutation (number of carriers) approx. 1 in 4000 men, 1 in 6000 women

FXS symptoms and physical traits
Long face, Large jaw
Large, prominent ears
High arched palate
Macro-orchidism, macrocephaly
Joint laxity
Intellectual disability
Autism
ADHD
Prader-Willi phenotype

Εικόνα 6: Χρωμόσωμα X του συνδρόμου Εύθραυστου X, παγκόσμια στατιστική του αριθμού των φορέων του χρωμοσώματος, συμπτώματα και φυσικά χαρακτηριστικά των ασθενών.
<https://www.news-medical.net/health/What-is-Fragile-X-Syndrome.aspx> 19/3/2021

Η πρόληψη της νόσου γίνεται με τρεις τρόπους:

1. με τον προγεννητικό έλεγχο με μελέτη χοριακής λάχνης (11η εβδομάδα) ή με μελέτη αμνιακού υγρού (17η εβδομάδα).
2. με την ανίχνευση φορέων στις οικογένειες των ασθενών ή στο γενικό πληθυσμό

3. με την προεμφυτευτική διάγνωση όπου ελέγχονται τα έμβρυα πριν την εμφύτευσή τους στη μήτρα της μητέρας.³²



Εικόνα 7: Άτομα με σύνδρομο Εύθραυστου Χ

https://www.researchgate.net/figure/Facial-features-of-fragile-X-syndrome-As-illustrated-by-the-photographs-of-four-children_fig2_5455180 19/3/2021

ΣΥΝΔΡΟΜΟ TIMOTHY

Το σύνδρομο Timothy είναι μια σπάνια διαταραχή κυρίαρχου αυτοσωμικού τύπου που χαρακτηρίζεται από σωματικές δυσπλασίες, νευρολογικά και αναπτυξιακά προβλήματα, όπως παράταση του διαστήματος QT, καρδιακές αρρυθμίες, δομικές ανωμαλίες της καρδιάς, συνδακτυλία (Εικόνα 8) και διαταραχές του φάσματος του αυτισμού. Το σύνδρομο Timothy συχνά καταλήγει σε πρώιμο θάνατο στην παιδική ηλικία.³³

Χαρακτηριστική του συνδρόμου είναι η συνύπαρξη συνδακτυλίας (περίπου 0.03% των γεννήσεων) και παράτασης του διαστήματος QT (1% κάθε χρόνο) σε έναν ασθενή. Άλλα συνήθη συμπτώματα περιλαμβάνουν καρδιακή αρρυθμία (94%), καρδιακές δυσπλασίες (59%) και αυτισμό ή διαταραχή φάσματος αυτισμού (80% των ασθενών που επιβιώνουν αρκετό καιρό για αξιολόγηση). Οι δυσμορφίες του προσώπου όπως οι πεπλατυσμένες μύτες εμφανίζονται περίπου στους μισούς ασθενείς. Τα παιδιά με αυτή τη διαταραχή έχουν μικρά δόντια, τα οποία λόγω της κακής επίστρωσης σμάλτου, είναι επιρρεπή σε οδοντικές κοιλότητες και συχνά απαιτούν αφαίρεση. Η μέση ηλικία θανάτου λόγω επιπλοκών αυτών των συμπτωμάτων είναι τα 2,5 έτη.^{34,35,36}



Εικόνα 8: Συνδακτυλία άνω άκρου ασθενούς με σύνδρομο Timothy.
<https://medlineplus.gov/genetics/condition/timothy-syndrome/> 20/3/2021

Υπάρχουν δύο αναγνωρισμένοι τύποι του συνδρόμου Timothy, ο κλασικός (τύπος-1) και ο άτυπος (τύπος-2). Και οι δύο τύποι προκαλούνται από μεταλλάξεις στο

CACNA1C, το γονίδιο που κωδικοποιεί την α υπομονάδα Cav1.2 από το κανάλι ασβεστίου. Οι μεταλλάξεις του συνδρόμου Timothy στο CACNA1C προκαλούν το καθυστερημένο κλείσιμο καναλιού, αυξάνοντας έτσι την κυτταρική διέγερση.³⁶

Τόσο τα κλασικά όσο και τα άτυπα σύνδρομα Timothy προκαλούνται από μεταλλάξεις στο CACNA1C. Αυτές οι μεταλλάξεις εντοπίζονται στο εξόνιο 8 (άτυπη μορφή) και στο εξόνιο 8a (κλασική μορφή), ένα εναλλακτικά ματισμένο εξόνιο. Το εξόνιο 8a εκφράζεται ιδιαίτερα στην καρδιά, τον εγκέφαλο, το γαστρεντερικό σύστημα, τους πνεύμονες, το ανοσοποιητικό σύστημα και τον λείο μυ. Το εξόνιο 8 επίσης εκφράζεται σε αυτές τις περιοχές και το επίπεδο έκφρασής του είναι περίπου πενταπλάσιο από την έκφραση του εξονίου 8a.³⁶

Το άτυπο σύνδρομο Timothy έχει σε μεγάλο βαθμό τα ίδια συμπτώματα με την κλασική μορφή. Οι διαφορές στην άτυπη μορφή είναι η έλλειψη συνδακτυλίας, η παρουσία μυοσκελετικών προβλημάτων (ιδιαίτερα υπερ-εύκαμπτων αρθρώσεων) και η κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς με άτυπο σύνδρομο Timothy εμφανίζουν επίσης περισσότερες παραμορφώσεις του προσώπου, όπως προεξέχοντα μέτωπα και γλώσσες. Τέλος, ένας ασθενής με άτυπο σύνδρομο Timothy είχε ασύμμετρη σωματοδομή, καθώς το ανώτερο σώμα του αναπτύχθηκε κανονικά (εκείνο ενός 6χρονου), ενώ το κάτω μισό του έμοιαζε με 2 ή 3 ετών.³⁷

Τα παιδιά με σύνδρομο Timothy τείνουν να γεννιούνται μέσω καισαρικής τομής λόγω εμβρυϊκής δυσφορίας.^{34,35}

ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Ο κλάδος της αναγεννητικής ιατρικής αναζητά συνεχώς ηθικώς αποδεκτά και αποδοτικά βλαστικά κύτταρα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη θεραπεία ψυχιατρικών διαταραχών. Τα ιδανικά βλαστικά κύτταρα για εφαρμογή στην αναγεννητική ιατρική είναι τα ολοδύναμα κύτταρα τα οποία, εξ ορισμού, διαφοροποιούνται σε κύτταρα και από τις τρεις βλαστικές στιβάδες (μεσόδερμα, εξώδερμα, ενδόδερμα). Παρακάτω, θα περιγραφούν οι πηγές βλαστικών κυττάρων που έχουν προταθεί μέχρι σήμερα για κλινικές εφαρμογές.

ΕΜΒΡΥΟΝΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

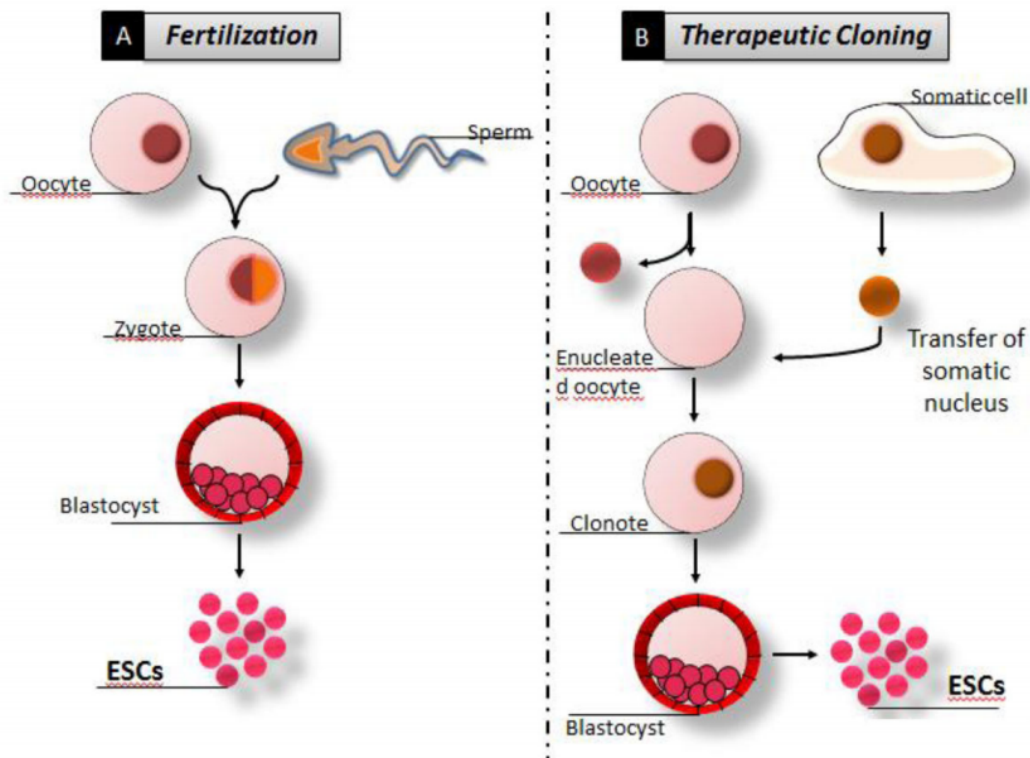
Τα εμβρυονικά βλαστικά κύτταρα (Embryonic stem cell - ESC) προέρχονται από πρώιμα έμβρυα στο στάδιο της βλαστοκύστης (Σχήμα 2).³⁸ Μπορούν να σχηματιστούν στη βλαστοκύστη μετά την φυσιολογική διαδικασία της γονιμοποίησης (Σχήμα 2Α) ή να προέλθουν μέσω της διαδικασίας πυρηνικής μεταφοράς (Σχήμα 2Β).

Η βλαστοκύστη είναι ένα πρώιμο εμβρυικό στάδιο που περιλαμβάνει μια ομάδα ολοδύναμων βλαστικών κυττάρων πλησίον ενός από τους δύο πόλους εντός της κοιλότητάς της, που έχουν τη δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε βλαστικά κύτταρα όλων των βλαστικών στιβάδων. Αυτά τα κύτταρα μπορούν να απομονωθούν και κάτω από κατάλληλες συνθήκες να αθανатоποιηθούν και να παρέχουν μια κυτταρική

σειρά ESC. Τα ESCs που προέρχονται από βλαστοκύστες μέσω της φυσιολογικής διαδικασίας της γονιμοποίησης όπως φαίνεται στο Σχήμα 1A, μπορούν να απομονωθούν από πρώιμα έμβρυα που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί και βρίσκονται αποθηκευμένα σε υγρό άζωτο σε κλινικές τεχνητής γονιμοποίησης. Δυστυχώς, η δημιουργία μιας αθανατοποιημένης σειράς ESCs απαιτεί την καταστροφή της βλαστοκύστης, και αυτή η στρατηγική εγείρει ηθικούς ενδοιασμούς. Εκτός από τους ηθικούς περιορισμούς, το πρόβλημα με αυτά τα ESCs είναι ότι δίνουν διαφοροποιημένα κύτταρα με έναν μοναδικό συνδυασμό γονιδίων ιστοσυμβατότητας, κληρονομούμενα από το σπερματοζώαριο και το ωάριο, και επομένως θα απορριφθούν από έναν ιστοασύμβατο ασθενή.³⁹ Απομένει λοιπόν το πρόβλημα της εύρεσης ενός κατάλληλου δότη για τον δέκτη αυτών των κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, τα ESCs είναι δύσκολο να ελεγχθούν, καθώς μπορεί να σχηματίσουν τερατώματα, και υπάρχει ακόμα η δυσκολία της εξασφάλισης πλήρως λειτουργικών διαφοροποιημένων σωματικών κυττάρων από αυτά.⁴⁰ Μέχρι τώρα, δεν έχουν αποκτηθεί πλήρως λειτουργικά αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα από ESCs.^{38,40}

Μια άλλη στρατηγική είναι η δημιουργία αθανατοποιημένων ESCs σειρών από γονιμοποιημένα ωκύτταρα, η οποία είναι γνωστή στη βιβλιογραφία ως θεραπευτική κλωνοποίηση.^{40,41,42} Το πρώτο βήμα σε αυτή τη διαδικασία απαιτεί την εισαγωγή ενός πυρήνα απομονωμένου από σωματικό κύτταρο ενός ασθενή-δότη σε ένα απύρηνω ωάριο (Σχήμα 2B). Αυτός ο πυρήνας, όταν εισαχθεί στο κυτταρόπλασμα του απύρηνου ωαρίου, θα διαφοροποιηθεί από μια πληθώρα ενζύμων, πρωτεϊνών, mRNAs και miRNAs που βρίσκονται σε αυτό σε μια κατάσταση μιμούμενη τον πυρήνα των ESCs.^{39,43,44,45} Τέτοια τεχνητά βλαστικά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να

αναπτύσσονται σε βλαστοκύστη και μπορούν επομένως να χρησιμοποιηθούν για την εξασφάλιση σειρών ESC από την έσω κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης. Το πιο σημαντικό, καθώς ο πυρήνας του ασθενή-δότη κωδικοποιεί όλα τα γονίδια ιστοσυμβατότητας, είναι η δυνατότητα δημιουργίας ESCs που δε θα απορρίπτονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Παρόλα αυτά, υπάρχουν σοβαρά ηθικά ζητήματα και με αυτή τη μέθοδο, συμπεριλαμβανομένου του ρίσκου σχηματισμού τερατώματος, που είναι παρόμοια με αυτά της απομόνωσης ESCs από βλαστοκύστες μέσω φυσιολογική γονιμοποίησης. Ως αποτέλεσμα αυτών των ζητημάτων και τεχνικών εμποδίων, δεν έχει υπάρξει πρόοδος, και αυτή η δυνητική πηγή ολοδύναμων βλαστικών κυττάρων έχει εγκαταλειφθεί.⁴⁰ Η στρατηγική της εμφύτευσης εμβρύων μέσω πυρηνικής μεταφοράς στη μήτρα μπορεί επίσης να οδηγήσει στην επονομαζόμενη αναπαραγωγική κλωνοποίηση όπως στην περίπτωση του προβάτου Dolly.⁴⁶ Το μεγάλο πρόβλημα: η θεραπευτική κλωνοποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί στους ανθρώπους, όπως αποδείχθηκε πρόσφατα ^{39,47} και αυτό εγείρει έναν σοβαρό ηθικό κίνδυνο γύρω από τις προσπάθειες της θεραπευτικής κλωνοποίησης στους ανθρώπους.



Σχήμα 2: (A) Διαδικασία της γονιμοποίησης, (B) Διαδικασία θεραπευτικής κλωνοποίησης

ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Τα μεσεγχυματικά κύτταρα περιγράφηκαν αρχικά από τον Friedenstein ως “ινοβλαστικές μονάδες που σχηματίζουν αποικίες” λόγω της ικανότητάς τους να δημιουργούν μονές αποικίες από ένα κύτταρο.⁴⁸ Ακολούθως, οι συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει διάφορες ονομασίες για να αναφερθούν σε αυτές τις δομές, και τη δεκαετία του 2000 η επιτροπή της Παγκόσμιας Ένωσης Κυτταροθεραπείας πρότεινε την ονομασία “πολυδύναμα μεσεγχυματικά στρωματικά κύτταρα”. Από τότε, οι συγγραφείς αναφέρονται σε αυτά απλά ως μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells - MSCs).⁴⁹ Τα MSCs είναι πολυδύναμα προγονικά κύτταρα με τη δυνατότητα διαφοροποίησης σε όλους τους κυτταρικούς τύπους που

προέρχονται από το μεσόδερμα, πχ., χόνδρος, οστό και αδιποκύτταρα.⁵⁰ Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι τα MSCs μπορούν επίσης να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα που δεν είναι μεσοδερμικά, όπως οι νευρώνες και τα ηπατοκύτταρα.^{51,52,53,54} Τα MSCs έχουν ταυτοποιηθεί σε διαφορετικά στάδια της ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης της ενήλικης ζωής, και σε διαφορετικούς ιστούς, όπως ο μυελός των οστών, ο λιπώδης ιστός, το οστό, ο πνεύμονας, το ήπαρ, τα δόντια, ο σκελετικός μυς, το αμνιοτικό υγρό, ο ομφάλιος λώρος, και το ομφάλιο αίμα.^{55,56,57,58} Τρία βασικά κριτήρια έχουν εγκαθιδρυθεί από την Παγκόσμια Ένωση Κυτταρικής Θεραπείας για να καθοριστεί εάν κύτταρα που αναπτύσσονται *ex vivo* μπορούν να θεωρηθούν MSCs:

1. η ικανότητα να προσκολλώνται στο πλαστικό στις κυτταρικές καλλιέργειες
2. η δυνατότητα να διαφοροποιούνται σε οστεοβλάστες, αδιποκύτταρα και χονδροκύτταρα *in vitro*
3. η έκφραση συγκεκριμένων μεμβρανικών μορίων (CD73, CD90, CD105), με ταυτόχρονη έλλειψη έκφρασης αιμοποιητικών δεικτών (CD14, CD34, CD45) και του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου DR (HLA-DR).⁴⁹

Λόγω της διαφοροποίησης, της αυτοανανέωσης και της ικανότητας καταστολής του ανοσοποιητικού, τα MSCs έχουν λάβει αυξημένη προσοχή από τους ερευνητές με σκοπό τη δυναμική χρήση τους στην κυτταρική θεραπεία διαφόρων καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων της ισχαιμίας, του διαβήτη και των νευρολογικών διαταραχών.^{59,60,61,62,63} Οι θεραπείες μπορούν να αποτελούνται από την εμφύτευση των εξωγενών κυττάρων στο τραύμα, ή την απελευθέρωση παραγόντων που θα βοηθήσουν στην ενδογενή αναγέννηση της τραυματισμένης περιοχής.⁶⁴

ΝΕΥΡΙΚΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

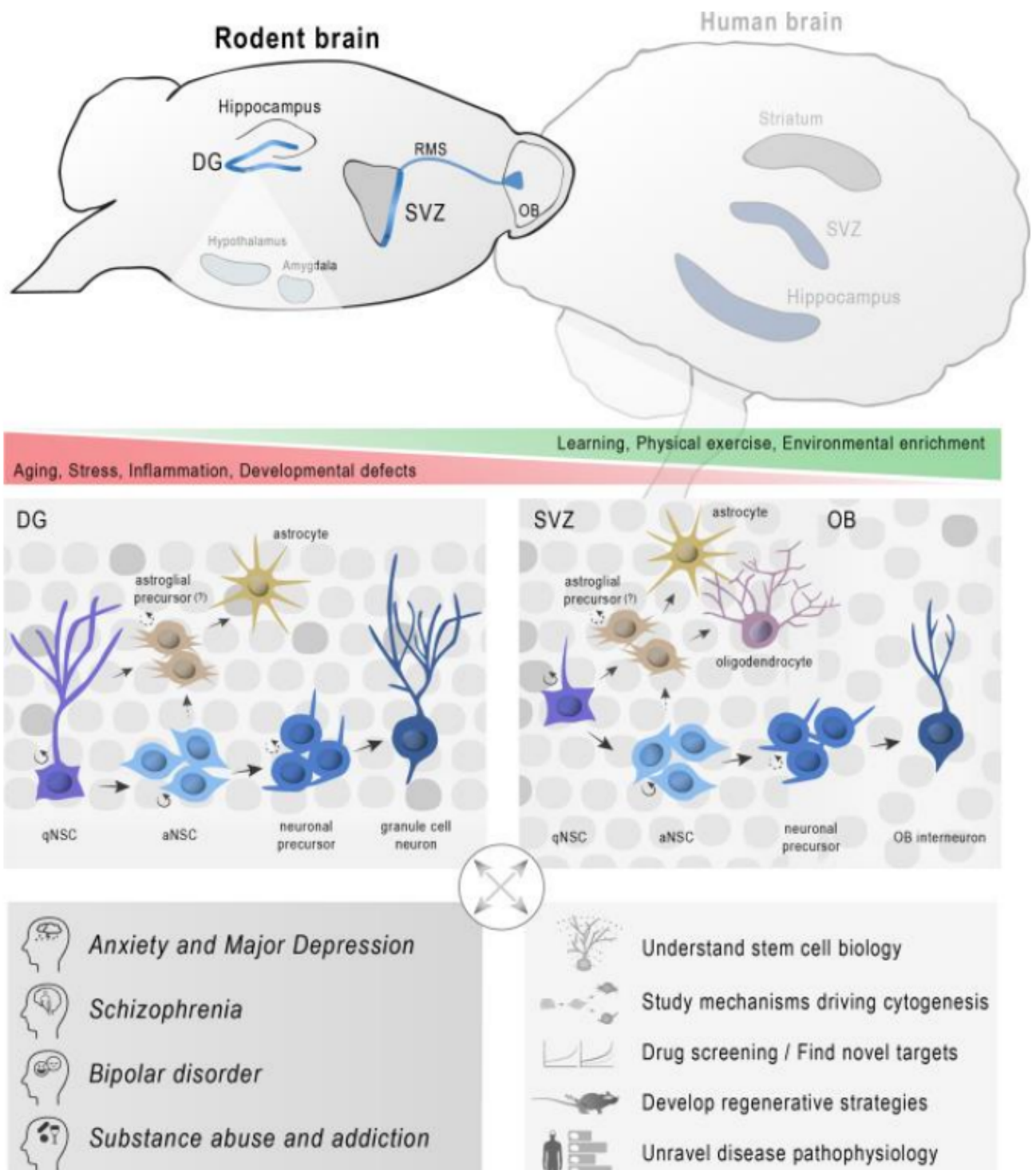
Ο ενήλικος εγκέφαλος, αν και περιέχει σε μεγάλο βαθμό μεταμιτωτικά κύτταρα, είναι γνωστό ότι περιλαμβάνει και Νευρικά Βλαστικά Κύτταρα (Neuronal stem cells - NSCs) που μπορούν να διαφοροποιηθούν τόσο σε νευρώνες όσο και γλοία.^{65,66} Αν και κατά την ανάπτυξη αυτή η διαδικασία συμβαίνει στην πλειοψηφία των εγκεφαλικών περιοχών, κατά την ενηλικίωση αυτό το φαινόμενο είναι πιο περιορισμένο, με τα NSCs να βρίσκονται κυρίως σε περιορισμένες περιοχές του εγκεφάλου, τους νευρογενείς θώκους.^{65,67} Η κυτταρογένεση, η οποία περιλαμβάνει την νευρογένεση και τη γλοιογένεση, συμβαίνει ενεργά στην υποκοιλιακή ζώνη (subventricular zone - SVZ), κατά μήκος του τοιχώματος των πλάγιων κοιλιών, και στην υποκοκκιώδη ζώνη (subgranular zone - SGZ), στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου (Σχήμα 3).⁶⁵ Αν και αυτές οι περιοχές είναι πλούσιες σε NSCs, νέα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κυτταρογένεση μπορεί να συμβεί και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο υποθάλαμος και η αμυγδαλή.^{67,68,69} Τα NSCs βρίσκονται κυρίως σε φάση ηρεμίας (G0) *in vivo*, η οποία επιτρέπει την αποφυγή μεταβολικού στρες όπως επίσης και τη διατήρηση της γενωμικής σταθερότητας στο πέρασμα του χρόνου,⁷⁰ και επιπλέον ονομάζονται κύτταρα “radial-glia like” λόγω των οντογονικών, πολυδύναμων και γλοιακών χαρακτηριστικών τους.⁷¹ Όταν ενεργοποιούνται, τα NSCs έχουν τη δυνατότητα να αυτοανανεωθούν ή/και να διαφοροποιηθούν σε νευρώνες, αστροκύτταρα και ολιγοδεντροκύτταρα.⁶⁷ Αυτή είναι μια πολύ πολύπλοκη διαδικασία που ρυθμίζεται από μια μυριάδα παραγόντων και αποτελείται από αρκετά ενδιάμεσα βήματα:

1. πολλαπλασιασμός και επιλογή μονοπατιού

2. διαφοροποίηση, μετανάστευση, επιβίωση

3. λειτουργική ενσωμάτωση των νέων κυττάρων.^{71,72}

Αυτά τα νεογέννητα κύτταρα, με την ενσωμάτωση του προϋπάρχοντος κυκλώματος, έχουν την ικανότητα να αλλάζουν συνεχώς την λειτουργία και την πλαστικότητα του εγκεφάλου. Μάλιστα, τα NSCs και οι απόγονοί τους συνεχώς αντιδρούν στις επικείμενες προκλήσεις που προκαλούνται από εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα, αντικατοπτρίζοντας μια επιπλέον στιβάδα της εγκεφαλικής πλαστικότητας.^{65,73,74}



Σχήμα 3:Νευρικά βλαστικά κύτταρα: φυσιολογία, παράγοντες διαμόρφωσης και τρέχουσες εφαρμογές.⁷⁵

ΕΠΑΓΟΜΕΝΑ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΑ ΒΛΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ (iPSC's)

Όπως αναφέρθηκε, οι στρατηγικές εξασφάλισης ολοδύναμων κυττάρων μέσω δημιουργίας εμβρύων από ανθρώπινα ωοκύτταρα εγείρουν πολλά ηθικά προβλήματα. Επομένως, μια εναλλακτική στρατηγική έχει αναπτυχθεί για την εξασφάλιση κυττάρων με την δυνατότητα διαφοροποίησης σε πολλαπλές σειρές κυττάρων μέσω *ex vivo* επαγωγής (μετασχηματισμού) μεταγεννητικών ενηλίκων σωματικών κυττάρων σε κατάσταση εμβρυονικών βλαστικών κυττάρων (Σχήμα 4).

Ο πληθυσμός των κυττάρων που χρησιμοποιούνται για αυτόν τον επαναπρογραμματισμό απομονώνεται από φυσιολογικούς ενήλικους ιστούς (πχ., ινοβλάστες δέρματος).^{43,45} Τα βλαστικά κύτταρα που δημιουργούνται μέσω γενετικού επαναπρογραμματισμού (transformation), τα επονομαζόμενα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (induced pluripotent stem cells - iPSCs), μπορούν να διαφοροποιηθούν σε ένα ευρύ φάσμα ιστών. Η αρχική στρατηγική για την εξασφάλιση iPSCs βασίστηκε στη μεταγωγή σωματικών ινοβλαστών με ένα σύνολο τεσσάρων γονιδίων (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4), τα οποία κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες που ελέγχουν την πολυδυναμία και έχουν ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό των εμβρυονικών κυττάρων.⁴³ Πιο σημαντικά, αυτή η τεχνολογία επέτρεψε την εξασφάλιση πολυδύναμων βλαστικών κυττάρων που είναι ιστοσυμβατά με τα κύτταρα του αρχικού δότη. Δυστυχώς, έχουν περιγραφεί αρκετοί περιορισμοί για αυτά τα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων του κινδύνου δημιουργίας τερατώματος και ανάπτυξης καρκίνου. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα iPSCs έχουν ένα σημαντικό πρόβλημα με:

1. τη γενωμική, μεταγραφική και επιγενετική αστάθεια^{76,77}
2. το ρίσκο ενθετικής μεταλλαξιγένεσης⁷⁶
3. την ανοσιακή απάντηση, ακόμα και σε αυτόλογα iPSCs⁷⁸
4. την μεταβλητότητα στην ικανότητα διαφοροποίησης⁷⁶
5. την σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των κλώνων iPSC που προήλθαν από τα ίδια κύτταρα του δότη^{76,77}

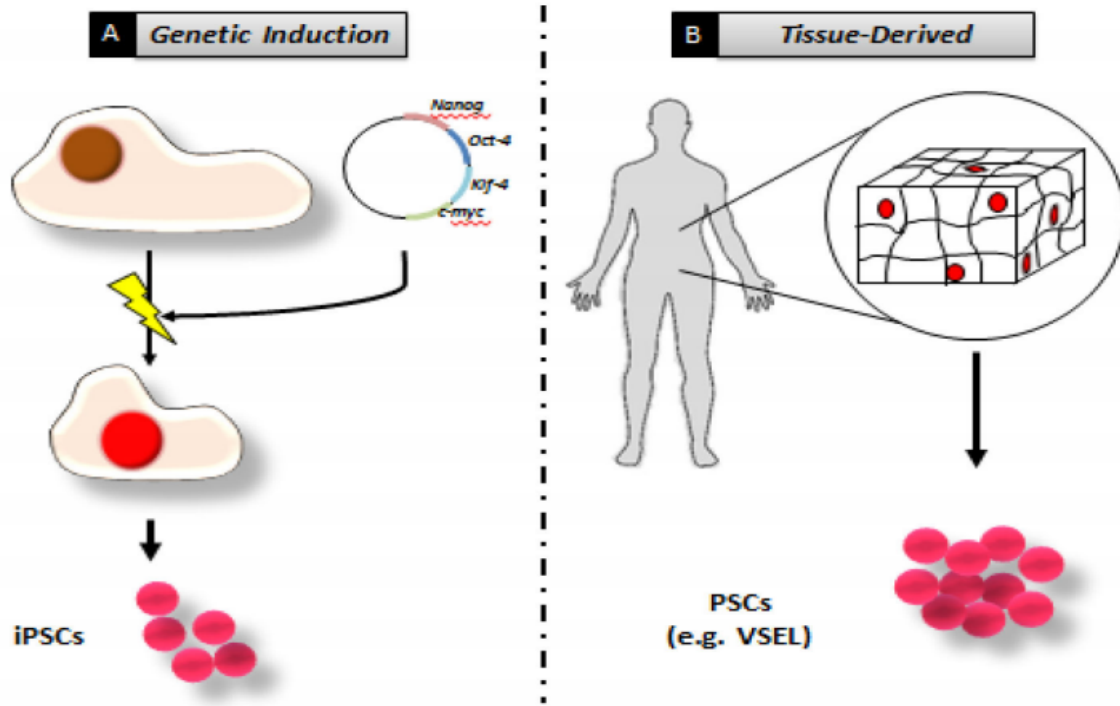
Αυτοί οι περιορισμοί εξηγούν γιατί οι πρώτες κλινικές δοκιμές με αυτά τα κύτταρα, τα οποία θεωρούνταν “υποσχόμενα” κύτταρα, τέθηκαν σε αναστολή⁴¹. Ως απάντηση σε αυτά τα εμπόδια, έχουν προταθεί κάποιες προσπάθειες μείωσης του κινδύνου αυτών των θεραπειών. Ο κίνδυνος μεταλλαξιγένεσης στα iPSCs βασίζεται στο γεγονός ότι τα γονίδια που χρησιμοποιήθηκαν για την επαγωγή της πολυδυναμίας (Oct3/4, Sox2, c-Myc, Klf4) εισάγονται τυχαία στα χρωμοσώματα των κυττάρων και, εάν ενσωματωθούν σε “hot spots” χρωμοσωμάτων, μπορεί να ενεργοποιήσουν ογκογονίδια ή να απενεργοποιήσουν ογκοκατασταλτικά μέσω ενθετικής μεταλλαξιγένεσης.⁷⁹ Για να μετριαστεί αυτή η πιθανότητα, αρκετές εναλλακτικές στρατηγικές έχουν προταθεί, όπως:

1. χρήση DNA πλασμιδίων που δεν έχουν ικανότητα ενσωμάτωσης^{79,80}
2. αντικατάσταση των αλληλουχιών DNA με mRNA ή miRNA⁸¹
3. χρήση πρωτεϊνικών προϊόντων της μορφής κυτταρο-διδευτικών Oct3/4, Sox2, c-Myc, and Klf4 πρωτεϊνών αντί για το ίδιο το γενωμικό DNA,⁸³
4. χρήση μικρών μορίων που τροποποιούν τη δομή του DNA των κυττάρων στόχων και επάγωγουν την πολυδυναμία⁸²

Άλλες στρατηγικές μετρίασης των δυνητικών κινδύνων της θεραπείας με iPSC περιλαμβάνουν:

1. χρήση γονιδίων αυτοκτονίας για να εξαλείψουν τα εναπομείναντα αδιαφοροποίητα και έντονα πολλαπλασιαζόμενα iPSCs από το σώμα του δέκτη μετά τη θεραπεία⁸⁴
2. την επιλογή μιας κατάλληλης πηγής κυττάρων ελεύθερη από μεταλλάξεις πριν την αθανατοποίηση⁸⁵
3. χρήση καλύτερων μεθόδων μεταφοράς γονιδίων για επαναπρογραμματισμό, όπως μη ενσωματούμενοι φορείς, ιοί Sendai, ή επισωματικοί πλασμιδιακοί φορείς
4. απαίτηση μικρότερου αριθμού passage για τα iPSCs, καθώς μπορούν να συγκεντρωθούν μεταλλάξεις στα κύτταρα κατά τη διάρκεια του passaging⁸⁶

Δεδομένων αυτών των ανησυχιών, μέχρι να επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην αύξηση της κλινικής ασφάλειας των iPSCs, αυτά τα κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο ως πειραματικά μοντέλα για τη μελέτη της κυτταρικής διαφοροποίησης ή ως εργαλεία για την ταυτοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την προέλευση ορισμένων διαταραχών. Για παράδειγμα, χρησιμοποιούνται για την δημιουργία κυτταρικών σειρών από ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές. Παρόλα αυτά, ακόμα και σε αυτή την περίπτωση, πρέπει να αξιολογήσουμε προσεκτικά τα δεδομένα που αποκτούμε χρησιμοποιώντας τα iPSCs λόγω της γενωμικής τους αστάθειας και μεταβλητότητας.⁷⁷



Σχήμα 4: Λήψη PSCs από ιστούς μετά τη γέννηση (A) Τα PSCs μπορούν να ληφθούν από σωματικά κύτταρα με τη χρήση των μεταγραφικών παραγόντων Oct-4, Nanog, Klf-4, and c-myc (B) Τα PSCs μπορούν να ληφθούν από ιστούς ενήλικων ατόμων (πχ: very small embryonic-like stem cells, also known as VSELs).⁸⁷

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΦΑΡΜΟΓΗ MSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις ανοσολογικές ανωμαλίες και στη μείωση των νευροτροφικών παραγόντων που χαρακτηρίζουν την παθοφυσιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών, π.χ. των TNF-α, IL-6, και IL2, όπως επίσης και μειωμένα επίπεδα του BDNF, μιας σημαντικής νευροτροφίνης για το ΚΝΣ, σε σοβαρές ψυχικές ασθένειες, όπως η διπολική διαταραχή, η σχιζοφρένεια, και η μείζων κατάθλιψη.^{88,89,90,91} Επιπρόσθετα, πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική γνωστική δυσλειτουργία, νευροανατομικές αλλαγές και μειωμένη νευρογένεση στον ιππόκαμπο των ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές.^{92,93,94,95,96} Συγκεκριμένα, παρά τις πολλά υποσχόμενες συνεισφορές των θεραπειών με MSCs στην ψυχιατρική, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τα αποτελέσματα των MSC στα μοντέλα των ψυχιατρικών διαταραχών.⁹⁷

Τα MSCs έχουν την ικανότητα να προάγουν τη νευρογένεση και την επιβίωση και διαφοροποίηση των νευρικών κυττάρων μέσω της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων, π.χ. των BDNF, NGF, και IGF. Επιπλέον, ως αποτέλεσμα των ανοσορυθμιστικών τους ιδιοτήτων, μπορούν να αποτρέπουν την απόπτωση και να μειώνουν την φλεγμονή.^{98,99} Οι Tfilin et al. (2010) έδειξαν ότι η θεραπεία με MSCs

ενός ζωικού μοντέλου κατάθλιψης, αύξησε τη νευρογένεση στον ιππόκαμπο και βελτίωσε την καταθλιπτική συμπεριφορά.¹⁰⁰ Μία άλλη μελέτη απέδειξε ότι η ενδο-ιπποκαμπική εμφύτευση MSCs ενίσχυσε την νευρογένεση του ιππόκαμπου και δεν επηρέασε τη συμπεριφορική λειτουργία των αρουραίων.¹⁰¹

Αυτά τα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα και μπορεί να οδηγήσουν σε μια νέα μέθοδο για τη θεραπεία των ψυχιατρικών διαταραχών. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες για να αποσαφηνιστούν οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης των MSC στις ψυχικές ασθένειες.⁹⁷

ΕΦΑΡΜΟΓΗ NSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι νευροψυχιατρικές διαταραχές εξακολουθούν να συγκαταλέγονται στις πιο δύσκολες διαταραχές παγκοσμίως, παραμένοντας η κύρια αιτία της παγκόσμιας νοσηρότητας και επιβάρυνσης.¹⁰² Η τρέχουσα έλλειψη γνώσεων σχετικά με τους υποκείμενους νευροβιολογικούς μηχανισμούς των ψυχιατρικών ασθενειών αναγκάζει τις παρούσες θεραπείες, που περιλαμβάνουν τη φαρμακοθεραπεία, τη διέγερση του εγκεφάλου και την ψυχοθεραπεία, να επικεντρωθούν στη βελτίωση της συμπτωματολογίας, συχνά αγνοώντας τις πιθανές επιπτώσεις εκτός του στόχου, αντί να καταπολεμήσουν ενεργά τα κυτταρικά συμβάντα που εμφανίζονται καθώς εξελίσσεται η εγκεφαλική δυσλειτουργία.¹⁰³

Συνεχώς αυξανόμενα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο χειρισμός των NSC έχει σημαντικό αντίκτυπο στις περισσότερες ψυχιατρικές διαταραχές.¹⁰³ Στην πραγματικότητα, έχει αναφερθεί ότι οι αλλαγές στους μηχανισμούς που οδηγούν τη ρύθμιση των NSC, παίζουν σημαντικό ρόλο στις ψυχιατρικές διαταραχές. Επιπλέον, οι στρατηγικές που αποσκοπούν στην ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των NSC και της κυτταρογένεσης έχει αποδειχθεί ότι προάγουν θετικές επιπτώσεις στην αποκατάσταση αρκετών εγκεφαλικών ελλειμμάτων, όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, υποδεικνύοντας μια κρίσιμη σύνδεση μεταξύ της διαμόρφωσης των NSC και της παθολογίας του εγκεφάλου.¹⁰⁴

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Η διπολική διαταραχή είναι μια χρόνια πολυπαραγοντική ασθένεια, που επηρεάζει το 0,7-6% του πληθυσμού, με κλινικούς παράγοντες κινδύνου τις κρίσεις πανικού πρώιμης έναρξης, το άγχος αποχωρισμού, τις γενικευμένες διαταραχές άγχους, τη διαταραχή συμπεριφοράς στην παιδική ηλικία, το ADHD, την παρορμητικότητα και εγκληματική συμπεριφορά.^{105,106} Αυτή η διαταραχή επηρεάζει τη γνώση, τη διάθεση και πιθανώς έχει αναπτυξιακό χαρακτήρα¹⁰⁷, ο οποίος επιβεβαιώνεται από μελέτες νευροαπεικόνισης.¹⁰⁸ Η κληρονομικότητα εκτιμάται ότι είναι περίπου 80-90%.¹⁰⁹ Γενετικές μελέτες αποκαλύπτουν αλλαγές στα γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της μετανάστευσης των κυττάρων, της εξωκυτταρικής μήτρας, της μεθυλίωσης H3K4 και

της σηματοδότησης ασβεστίου.¹¹⁰ Η νευρογένεση στην διπολική διαταραχή μειώνεται, ενώ η αποτελεσματική φαρμακοθεραπεία οδηγεί στην ανάπτυξή της.¹¹¹ Τα επίπεδα των βλαστικών κυττάρων στο πλάσμα, τόσο ένας αιματοποιητικός αυξητικός παράγοντας όσο και ένας νευροτροφικός παράγοντας, αυξάνονται σημαντικά στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της φαρμακοθεραπείας.¹¹²

Σε μια συνδυαστική ανάλυση case/control και σε μια οικογενειακή ανάλυση, ο Xu και η ομάδα του¹¹³ βρήκαν μια συσχέτιση στο 1q21.2 (πλησιέστερο γονίδιο: γονίδιο υποδοχέα 1 σφιγγοσίνης-1-φωσφορικού, S1PR1) για την διπολική διαταραχή και για τη σχιζοφρένεια. Εξετάζοντας έμβρυα αρουραίων και νευρικές κυτταρικές σειρές, ο Harada και η ομάδα του¹¹⁴ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι υποδοχείς του S1P βρίσκονται σε περιοχές της ενεργού νευρογένεσης. Επιπλέον, οι συγγραφείς βρήκαν mRNA για τους υποδοχείς S1P1-3 και S1P5 σε προγονικά νευρικά κύτταρα στους ιππόκαμπους εμβρύων αρουραίων. Το S1P προκαλεί διέγερση της μεταβατικής συσσωμάτωσης προγονικών κυττάρων ιππόκαμπου και, μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεΐνης G, διέγερση της φωσφορυλίωσης ERK, της σύνθεσης DNA και του πολλαπλασιασμού προγονικών νευρικών κυττάρων. Ο Hurst και η ομάδα του βρήκε την έκφραση των LPA και S1P υποδοχέων σε κύτταρα νευροεπιθηλιακής καταγωγής από βλαστικά κύτταρα που προέρχονται από το ανθρώπινο έμβρυο. Τα LPA και S1P προκάλεσαν την επαγωγή της φωσφορυλίωσης μέσω των p44 / 42 ERK κινασών και διέγειραν τον πολλαπλασιασμό κυττάρων σε μονοπάτι που εξαρτάται από τον EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) καθώς και από την ERK και την προσωρινή συσσωμάτωσή του.¹¹⁵

Σήμερα, η έρευνα με τη χρήση νευρώνων επαναπρογραμματισμένων από επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (iPSC) επισημαίνει τις ανωμαλίες σε ανθρώπους με διπολική διαταραχή στη σηματοδότηση ασβεστίου, στην απόκριση του ενδοπλασματικού δικτύου στο στρες, στα μιτοχονδριακά οξειδωτικά μονοπάτια, στα κανάλια ιόντων μεμβράνης, στο κερκαδικό σύστημα και στα σχετικά με την απόπτωση γονίδια.¹¹⁶ Οι Ferensztajn-Rochowiak¹¹⁷ στην έρευνά τους για την επίδραση της μακροχρόνιας θεραπείας λιθίου στα VSEL (Very Small Embryonic-Like Stem Cells), στα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (HSC), στα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα (MSC) και στα ενδοθηλιακά προγονικά κύτταρα (EPC) που κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα διαπίστωσαν ότι σε άτομα με διπολική διαταραχή χωρίς θεραπεία με λίθιο ο αριθμός των CD34 + VSELS ήταν σημαντικά υψηλότερος και των MSCs και EPCs αριθμητικά υψηλότερος, σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου και ο αριθμός των CD34 + VSELS συσχετίστηκε με τη διάρκεια της ασθένειας. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν τον προστατευτικό ρόλο του λιθίου, επειδή αυτές οι παράμετροι δεν διαφέρουν μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων που έλαβαν λίθιο. Η προσθήκη σε αυτήν τη μελέτη είναι, αν και μέχρι στιγμής αδημοσίευτη, δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες που εμπλέκονται στην εμπορία βλαστικών κυττάρων. Η συγκέντρωση περιφερικού αίματος των C3a, C5a, C5b-9 και SDF-1 ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα διπολικής διαταραχής σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χρόνια ενεργοποίηση του καταρράκτη συμπληρώματος μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα κύτταρα, που συνδέονται με την αιτιοπαθογένεση των νευροεκφυλιστικών διαταραχών.^{118,119} Η συγκέντρωση του S1P δεν διακρίνει τους ασθενείς με διπολική διαταραχή από τους μάρτυρες.¹²⁰

Δεδομένου του σημαντικού διαμορφωτικού ρόλου των NSCs και της κυτταρογένεσης των ενθλίκων σε συμπεριφορές που σχετίζονται με τη διάθεση όπως το άγχος και η κατάθλιψη, έχει προταθεί η συμβολή της δυσλειτουργίας τους στην παθογένεση της διπολικής διαταραχής και άλλων συναισθηματικών διαταραχών.¹²¹ Αν και η κληρονομικότητα είναι σημαντική στη διπολική διαταραχή και έχουν πρόσφατα βρεθεί νέοι γονιδιακοί τόποι κινδύνου, αυτοί δεν είναι ειδικό για τη διαταραχή.¹²² Παρ'όλα αυτά, μη φυσιολογική σηματοδότηση ασβεστίου που σχετίζεται με παραλλαγές γονιδίων που κωδικοποιούν τασεοεξαρτώμενους διαύλους ασβεστίου, όπως το CACNA1C, έχει βρεθεί στη διπολική διαταραχή.¹²³ Τρέχουσες μελέτες υποδεικνύουν ότι αυτή και άλλες ισομορφές είναι φυσιολογικά σχετικές με την ενήλικη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (adult hippocampal neurogenesis, AHN) καθώς τα ποντίκια CACNA1C KO παρουσιάζουν ανεπαρκή πολλαπλασιασμό των κυττάρων^{124,125} και μειωμένο αριθμό νευροβλαστών και ανώριμων / ώριμων νευρώνων,^{124,126} καθώς και χωρικές διαταραχές μνήμης εξαρτώμενες από τον ιππόκαμπο.^{124,126} Επιπλέον, πολλά υποτιθέμενα γενετικά μοντέλα ποντικών για τη διπολική διαταραχή, όπως η διαμεμβρανική πρωτεΐνη,¹²⁷ ο πυρηνικός υποδοχέας Tlx,^{128,129} η δυσβινδίνη-1 και οι μεταλλάξεις Disc1¹³¹ έχουν αποδείξει ότι υπάρχουν αλλοιώσεις σε νευρογενές επίπεδο, συγκεκριμένα στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων,^{126,127} στον αριθμό των ανώριμων νευρώνων,¹³¹ στη μορφολογία των νέων νευρώνων^{130,131} και στη νευρωνική επιβίωση / διαφοροποίηση.^{127,129} Αυτά τα ζώα εμφανίζουν επίσης ελλείμματα στη χωρική μάθηση και μνήμη,¹²⁷ στη μνήμη εργασίας, στη συμπεριφορά που σχετίζεται με το άγχος (fear conditioning) και στην κινητική λειτουργία.¹²⁸

Όπως και στη σχιζοφρένεια, η παρουσία μιας ανώριμης δενδριτικής έλικας (Dendrite Gyus, DG) έχει επίσης περιγραφεί ως ένας κοινός φαινότυπος άλλων νευροψυχιατρικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της διπολικής διαταραχής, που χαρακτηρίζεται από μια αύξηση στα ανώριμα κοκκώδη κύτταρα παράλληλα με το θάνατο των ώριμων νευρώνων.¹³² Πιο σημαντικά, αυτός ο φαινότυπος σχετίζεται με διαταραχές της μνήμης, υπερκινητικότητα και εναλλαγές διάθεσης, και δεν έχει βρεθεί μόνο σε μοντέλα τρωκτικών που προκύπτουν από α -CaMKII KO,¹³³ αλλά και σε μεταθανάτια ανθρώπινα δείγματα ατόμων με διπολική διαταραχή.¹³⁴ Παρόλο που το PFC παραμένει ο κύριος τομέας εστίασης, δομικές αλλαγές στον σχηματισμό ιππόκαμπου έχουν επίσης συζητηθεί στο πλαίσιο της διπολικής διαταραχής. Παρά κάποιες αμφισβητήσεις,¹³⁵ μια έντονη μείωση του όγκου του ιππόκαμπου έχει υποδειχθεί σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.^{136,137} Παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε στο μοντέλο CACNA1D KO,¹²⁵ ένας καταθλιπτικός / αυτοκτονικός φαινότυπος στους ανθρώπους συσχετίστηκε με μειωμένο όγκο DG και μικρότερο αριθμό νευρικών προγονικών κυττάρων και κοκκιωδών κυττάρων. Επιπλέον, οι σταθεροποιητές διάθεσης με βάση το λίθιο επίσης προτείνονται για τη ρύθμιση της νευρογένεσης στον ιππόκαμπο¹³⁸ και στην υποκοιλιακή ζώνη (Subventricular zone, SVZ).¹³⁹ Επιπρόσθετα, πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η χορήγηση του αντιεπιληπτικού παράγοντα βαλπροϊκό οξύ, ενός κλινικά αποδεδειγμένου σταθεροποιητή διάθεσης για τη διπολική διαταραχή, σε αρουραίους, σχετίζεται με μειωμένο πολλαπλασιασμό των NSC και μειωμένο αριθμό νευροβλαστών/ανώριμων νευρώνων στη DG, καθώς και βλάβες στην επεισοδιακή και χωρική μνήμη.¹⁴⁰

Διαφορές στη δομή λευκής ουσίας έχουν επίσης εντοπιστεί στη διπολική διαταραχή, δείχνοντας τόσο μειωμένο (π.χ. corpus callosum) όσο και αυξημένο (π.χ. ραβδωτό σώμα) λόγο όγκου / πυκνότητα σε διακριτές περιοχές του εγκεφάλου.¹⁴¹ Στην πραγματικότητα, διάχυτη μικροδομική αναδιάρθρωση της λευκής ουσίας βρέθηκε να σχετίζεται με διαταραγμένο ύπνο σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαταραχής,¹⁴² επηρεάζοντας έτσι μια περίοδο που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό και τη μυελίνωση των ολιγοδενδριτικών προγονικών κυττάρων (oligodendrocyte progenitor cells, OPC).^{143,144}

Σύμφωνα με αυτό, η μειωμένη ολιγοδενδροκυτταρική πυκνότητα¹⁴⁵ καθώς και η μειωμένη ολιγοδενδροκυτταρική γενεαλογία και γονιδιακή έκφραση που σχετίζονται με την ωρίμανση¹⁴⁶ έχουν αναδειχθεί σε μεταθανάτια ανθρώπινα δείγματα εγκεφάλου ατόμων με διπολική διαταραχή. Όσον αφορά σε πιθανές επιδράσεις που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπου έχει βρεθεί αρνητική επίδραση του λιθίου στον πολλαπλασιασμό των OPC¹⁴⁷, αποδείχθηκε ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα όπως η ολανζαπίνη και η κουετιαπίνη ενισχύουν τη διαφοροποίηση των OPC.¹⁴⁸ Ταυτόχρονα, η καταστολή των OPC στον προμετωπιαίο φλοιό (prefrontal cortex, PFC) είναι ικανή να διεγείρει μια συμπεριφορά που μοιάζει με κατάθλιψη.¹⁴⁹ Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι ορισμένα από αυτά τα αποτελέσματα έχουν αποδοθεί σε τοπικά OPC, επομένως απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τα προγονικά κύτταρα που προέρχονται από την SVZ. Ωστόσο, συλλογικά, αυτές οι μελέτες μπορεί να αποκαλύψουν μια πιθανή σχέση μεταξύ της ολιγοδενδρογένεσης που προέρχεται από την SVZ και της νευροπαθολογίας της διπολικής διαταραχής. Τα τελευταία

χρόνια, η επιστημονική κοινότητα έχει κάνει τα πρώτα βήματα για την κατανόηση των κυτταρικών / μοριακών μηχανισμών που βασίζονται στο διπολική διαταραχή.¹⁰⁴

Συνολικά, τα τρέχοντα στοιχεία δείχνουν ότι τόσο η νευρογένεση όσο και η ολιγοδενδρογένεση ενδέχεται να είναι αρύθμιστες στο πλαίσιο της διπολικής διαταραχής, πιθανόν παίζοντας ουσιαστικό ρόλο στην παθογένεσή της. Παρόλα αυτά, αυτές οι μελέτες εξακολουθούν να παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς, κυρίως λόγω του κακού πειραματικού σχεδιασμού ή της ειδικότητας του μοντέλου. Από αυτήν την άποψη, υπάρχει ένα σαφές κενό στις μελέτες που εξετάζουν αποκλειστικά τη διπολική διαταραχή, καθώς οι περισσότερες εκθέσεις αξιολογούν επίσης τη σχιζοφρένεια ή / και τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Εκτός αυτού, μπορεί να προκύψουν νευρογενείς / ολιγοδενδρογενείς ακόμη και γνωστικές αλλοιώσεις, τουλάχιστον εν μέρει, ως συνέπεια των τρεχουσών επιλογών θεραπείας. Ομοίως, δικαιολογούνται μελέτες μεγάλης κλίμακας που εξετάζουν ολόκληρο το φάσμα της διπολικής διαταραχής και εστιάζουν πέρα από περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού, προκειμένου να συμπεραθεί η κλινική αξία της διαμόρφωσης των NSC και των απογόνων τους στο πλαίσιο της διπολικής διαταραχής.¹⁰⁴

ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η σχιζοφρένεια είναι μια σοβαρή χρόνια νευροαναπτυξιακή νόσος¹⁵⁰, αν και αναμένεται ακόμη απόδειξη του νευροεκφυλιστικού χαρακτήρα της. Υπάρχουν 12 χρωμοσωμικές περιοχές που συνδέονται δυνητικά με την αιτιολογία της σχιζοφρένειας, οι οποίες περιέχουν 2181 γνωστά γονίδια καθώς και 9 ειδικά γονίδια,

μεταξύ των οποίων γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που πιθανώς σχετίζονται με νευρογένεση.¹⁵² Το γονίδιο DISC-1, υπεύθυνο για την ανάπτυξη του ιππόκαμπου καθώς και για τη ρύθμιση της νευρογένεσης στον εγκέφαλο των ενηλίκων, παρουσιάζει συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια.^{153,154} Σε άτομα που πάσχουν από σχιζοφρένεια, διαπιστώθηκε μειωμένος πολλαπλασιασμός νευρικών βλαστικών κυττάρων, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε γνωστικά ελλείμματα που αποτελούν μέρος αυτής της νόσου.¹⁵⁵ Τα αποτελέσματα σχετικά με τη διέγερση του νευροπολλαπλασιασμού στον εγκέφαλο από νευροληπτικά είναι αμφιλεγόμενα - τα άτυπα αντιψυχωσικά (ωστόσο, όχι η αλοπεριδόλη) διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό στον προμετωπιαίο φλοιό και την περικοιλιακή ζώνη.¹⁵⁶

Ένα σοβαρό πρόβλημα που προέκυψε στις μελέτες για τη σχιζοφρένεια είναι η έλλειψη δυνατότητας παρακολούθησης των κυτταρικών δικτύων *in vitro* των ασθενών με τη νόσο. Χάρη στη χρήση βλαστικών κυττάρων, πιθανές πηγές ζωντανών ανθρώπινων νευρώνων μπορούν να αποτελέσουν τα πρωτογενή οσφρητικά νευρικά προγονικά κύτταρα, νευρώνες που διαφοροποιούνται από ανθρώπινα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα και επαγόμενοι νευρώνες από πρωτογενείς ινοβλάστες ασθενών.¹⁵⁷ Μέχρι στιγμής, η έρευνα σχετικά με τη σχιζοφρένεια αφορούσε ινοβλάστες,¹⁵⁸ λεμφοκύτταρα^{159,160} και οσφρητικά νευρικά βλαστικά κύτταρα.¹⁶¹ Τα αποτελέσματα ήταν αντιφατικά.¹⁶² Σε γενικές γραμμές, οι διαφορές μεταξύ των κυτταρικών δικτύων που λαμβάνονται μέσω επαναπρογραμματισμού στην ομάδα ελέγχου και σχιζοφρενικών ατόμων, σχετίζονται με ελαττώματα στη νευρωνική συνδεσιμότητα, στην ωρίμανση της σύναψης και στη συναπτική λειτουργία.¹⁶² Μελέτες σχετικά με τους νευρώνες ιππόκαμπου που προέρχονται από

iPSC ασθενών με σχιζοφρένεια, δείχνουν χαμηλότερη νευρωνική δραστηριότητα, οδηγώντας σε ελλείμματα στην παραγωγή κοκκιωδών νευρικών κυττάρων. Το πρόβλημα της χρήσης αυτού του τύπου μοντέλου ασθένειας είναι μια μεγάλη διακύμανση στα αποτελέσματα.¹⁶³

Από την άλλη πλευρά, η αναζήτηση νέων στρατηγικών θεραπείας στη σχιζοφρένεια οδηγεί σε πειράματα με ενδονευρικά μοσχεύματα. Μια πιθανή πηγή ενδονευρικών μοσχευμάτων θα μπορούσε να είναι τα ανθρώπινα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα. Ενδιαφέροντα αντικείμενα έρευνας είναι τα VSEL. Είναι μικρά κύτταρα (διαμέτρου 5-7 μm), τα οποία μπορούν να απομονωθούν από το μυελό των οστών, το περιφερικό αίμα και το αίμα του ομφάλιου λώρου. Διαθέτουν τους φαινοτύπους CXCR4 +, AC133 +, CD34 +, SSEA-1 + (ποντίκι), SSEA-4 + (ανθρώπινο), AP +, c-Met +, LIF-R +, CD45-, Lin-, HLA-DR-, MHC I -, CD90-, CD29-, CD105- και εμφανίζουν δείκτες έκφρασης των πολυδύναμων κυττάρων (SSEA-1, Oct-4, Nanog). Τα κύτταρα με αυτόν τον φαινότυπο υπάρχουν σε μεγάλο αριθμό στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Συμμετέχουν σε διαδικασίες αναγέννησης σε περίπτωση βλαβών, π.χ. μετά από καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Με τη σειρά τους, παράγοντες που εμπλέκονται στην κίνηση των βλαστικών κυττάρων παίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά στις λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα συστατικά του συμπληρώματος (C3a και C5a) επηρεάζουν τη δραστηριότητα της νευρογένεσης, της χημειοταξίας και της φαγοκυτταρικής γλοίας, ενώ το MAC είναι μεσολαβητής της νέκρωσης που συνδέεται με τη λύση νευρώνων, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων Schwann και σε μικρή συγκέντρωση σταματά την απόπτωση των ολιγοδενδροκυττάρων.¹⁶⁵ Συμμετέχει επίσης στην

κινητοποίηση βλαστικών κυττάρων από το μυελό των οστών στο περιφερικό αίμα. Η σύνθεση των C3 καθώς και C5 στον εγκέφαλο συνδέεται στενά με τη μικρογλοία. Σύμφωνα με τους Mayilyan et al.¹⁶⁶, το σύστημα συμπληρώματος μπορεί να εξυπηρετήσει διπλή λειτουργία στη σχιζοφρένεια - νευροπροστατευτική στην αιτιολογία της και νευροεκφυλιστική στην παθογένεσή της.

Το SDF-1 είναι μια χημειοκίνη που εμπλέκεται στη διαδικασία ανάπτυξης του ΚΝΣ, της νευροδιαμόρφωσης, της νευροπροστασίας και της νευρογένεσης στον ενήλικο ανθρώπινο εγκέφαλο, καθώς και στη μετανάστευση βλαστικών κυττάρων και στην ανάπτυξη των αξόνων. Η έκφραση των υποδοχέων CXCR4 έχει βρεθεί σε προγονικά νευρικά κύτταρα της υπο-κοκκώδους ζώνης, σε νευροβλάστες και σε υπό ανάπτυξη κοκκιώδη κύτταρα.¹⁶⁷ Ο SDF-1 επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό καθώς και τη διαφοροποίηση των προγονικών κυττάρων σε ολιγοδενδροκύτταρα και την επαναμυελίνωση, και συμμετέχει στην αντίδραση βλάβης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι Kucharska-Mazur¹⁶⁸ μελέτησαν ασθενείς με το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης. Στην ψυχωτική ομάδα ασθενών πριν από τη θεραπεία, κατέγραψαν μεγαλύτερη συγκέντρωση VSEL (Lin⁻ / CD45⁻ / CD34⁺) και χαμηλότερη συγκέντρωση C3a (χρησιμοποιώντας ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης) και S1P, σε σύγκριση με την ομάδα υγιούς μάρτυρα. Η συγκέντρωση του C3a μετά από νευροληπτική θεραπεία αυξήθηκε στα κατάλληλα επίπεδα που βρέθηκαν στην ομάδα ελέγχου. Η συγκέντρωση του S1P και η συγκέντρωση του VSEL δεν κανονικοποιήθηκαν. Έτσι, στο πρώτο επεισόδιο της σχιζοφρενικής ψύχωσης, οι πιθανοί δείκτες της θα μπορούσαν να είναι οι συγκεντρώσεις των VSEL (Lin⁻ / CD45⁻ / CD34⁺) και S1P. Αμέτρητοι συσχετισμοί διαπιστώθηκαν μεταξύ της

συγκέντρωσης των βλαστικών κυττάρων και των παραγόντων που είναι υπεύθυνοι για την κίνησή τους, διαφορετικοί στην ψυχωτική ομάδα και στην ομάδα ελέγχου.¹²⁰

Μελέτες νευροαπεικόνισης με ασθενείς με σχιζοφρένεια αποκάλυψαν μειωμένο όγκο εγκεφάλου και απώλεια φαιάς και λευκής εγκεφαλικής ουσίας, ιδιαίτερα σε περιοχές του ιππόκαμπου. Σε μεταθανάτια δείγματα έχουν επίσης εντοπιστεί αλλοιωμένη νευρική κατανομή, μειωμένο μέγεθος κυττάρου και μειωμένη πυκνότητα δενδριτικής έλικας.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Αυτές οι αλλαγές έχουν συσχετιστεί με ανώμαλη νευρωνική μετανάστευση, διαφοροποίηση και / ή συναπτικό κλάδεμα, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια είναι μια αναπτυξιακή διαταραχή. Δεδομένου ότι το πρώτο επεισόδιο ψύχωσης εμφανίζεται συνήθως στα τέλη της εφηβείας ή στην αρχή της ενηλικίωσης και η νευροανάπτυξη συνεχίζεται στη μεταγεννητική ζωή, ανακύπτουν ερωτήματα σχετικά με το εάν η ανώμαλη νευροανάπτυξη επεκτείνεται έως την ενηλικίωση επηρεάζοντας τη μεταγεννητική νευρογένεση και εάν οι μεταβολές αυτής της διαδικασίας μπορεί να έχουν ρόλο στη δυσλειτουργία του ιππόκαμπου που παρατηρείται στη σχιζοφρένεια.^{172,173}

Ορισμένες μελέτες με μεταθανάτια δείγματα έχουν μελετήσει την ενήλικη νευρογένεση στον ιππόκαμπο (adult hippocampal neurogenesis, AHN) στη σχιζοφρένεια. Αυξανόμενες ενδείξεις δείχνουν μεταβολές στο επίπεδο του πολλαπλασιασμού των NSC, καθώς μειωμένη έκφραση του δείκτη πολλαπλασιασμού των κυττάρων Ki-67 βρέθηκε σε κοκκιώδη κύτταρα ιππόκαμπου ασθενών με σχιζοφρένεια. Σε συνδυασμό με αυτά τα ευρήματα, διαπιστώθηκε επίσης μείωση του όγκου της δενδριτικής έλικας σε μια ξεχωριστή ομάδα¹⁷⁴. Όσον

αφορά στην ωρίμανση, οι μελέτες παραμένουν ασαφείς. Μία μελέτη διαπίστωσε μείωση του αριθμού των κυττάρων της δενδριτικής έλικας που εκφράζουν το δείκτη (PSA-NCAM). Αντίθετα, βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα του ανώριμου νευρωνικού δείκτη καλρετίνινης σε κοκκιώδη κύτταρα δενδριτικής έλικας σε ασθενείς με SCZ, το οποίο είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από CaMKII (α -calcium/calmodulin-dependent protein kinase II) ετερόζυγα ΚΟ ποντίκια, ένα καθιερωμένο μοντέλο ποντικίου για τη μελέτη της σχιζοφρένειας^{175,176}.

Σε συμφωνία με αυτό, η AHN αποδείχθηκε επίσης ότι είναι ελαττωματική σε SNAP-25 knock-in μεταλλαγμένους ποντικούς, ένα άλλο μοντέλο ποντικού για σχιζοφρένεια, με σημαντικό αριθμό κοκκιωδών κυττάρων δενδριτικής έλικας που εμφανίζουν ομοιότητες με ανώριμους νευρώνες δενδριτικής έλικας σε ενήλικες μεταλλάξεις.¹⁷⁷ Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν έναν ανώριμο φαινότυπο δενδριτικής έλικας, λόγω μειωμένης ωρίμανσης των γεννητικών κυττάρων δενδριτικής έλικας, ως χαρακτηριστικό αυτής της διαταραχής. Στην πραγματικότητα, τα νευρογενή ελαττώματα έχουν αποδειχθεί σε μεγάλο βαθμό σε μοντέλα SCZ ποντικών. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι το knock-down του Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1), ένα γονίδιο που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια, προκαλεί μειωμένο πολλαπλασιασμό ενηλίκων προγονικών κυττάρων στη δενδριτική έλικα και επιταχύνει την νευρωνική ενσωμάτωση, με αποτέλεσμα την παρεκκλίνουσα μορφολογική ανάπτυξη και τη λανθασμένη τοποθέτηση των νέων κοκκιωδών κυττάρων.¹⁷⁸ Κατά συνέπεια, σε ετεροζυγωτικά ποντίκια Dgcr8 (microdeletion in DiGeorge syndrome chromosomal critical region 8), ένα άλλο μοντέλο ποντικού, ο πολλαπλασιασμός των ενηλίκων NSC αποδείχθηκε σημαντικά μειωμένος, με

αποτέλεσμα βλάβες στη μάθηση που σχετίζεται με τον ιππόκαμπο. Είναι ενδιαφέρον ότι η χορήγηση του αυξητικού παράγοντα IGF-2 διέσωσε αυτά τα κυτταρικά και συμπεριφορικά ελλείμματα, υποδηλώνοντας μια σύνδεση μεταξύ των εξασθενημένων ΑΗΝ και των γνωστικών ελλειμμάτων που εμφανίζονται στη σχιζοφρένεια.¹⁷⁹

Σύμφωνα με τα ευρήματα από γενετικά μοντέλα, δύο μελέτες που χρησιμοποιούν φαρμακολογικές προσεγγίσεις για την πρόκληση φαινοτύπου σχιζοφρένειας σε τρωκτικά, έχουν δείξει ότι η επαναλαμβανόμενη χορήγηση φαινκυκλιδίνης προάγει μείωση της ΑΗΝ, η οποία παρεμποδίστηκε από το άτυπο αντιψυχωτικό κλοζαπίνη.^{180,181} Αυτό υποστηρίζεται και από νέα κλινικά στοιχεία που δείχνουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα δεύτερης γενιάς αναστρέφουν την απώλεια όγκου του φλοιού και την αντίθεση της φαιάς προς τη λευκή ουσία σε άτομα σχιζοφρενικού πρώτου επεισοδίου.¹⁸² Είναι ενδιαφέρον ότι οι ακριβείς ενέργειες των αντιψυχωσικών στην μεταγεννητική νευρογένεση παραμένουν ασαφείς. Θεραπείες με κλασικά αντιψυχωσικά όπως η αλοπεριδόλη ή η φλουφαναζίνη βρέθηκαν να μην έχουν καμία επίδραση στον πολλαπλασιασμό των NSC του ιππόκαμπου. Από την άλλη πλευρά, χαμηλές δόσεις κλοζαπίνης αποδείχθηκε ότι διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στον ιππόκαμπο ενηλίκων αρουραίων.¹⁸³ Ταυτόχρονα, μια μελέτη έδειξε ότι η χρόνια χορήγηση του άτυπου αντιψυχωσικού ολανζαπίνης, προάγει την αύξηση του αριθμού των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων σε ενήλικες αρουραίους, τόσο στον ιππόκαμπο όσο και στον προμετωπιαίο φλοιό.¹⁸⁴ Επιπλέον, σε καλλιεργημένα NSCs, η θεραπεία με ολανζαπίνη αποδείχθηκε ότι βελτιώνει τις επιδράσεις στη νευρωνική διαφοροποίηση που προκαλείται από έναν

παράγοντα προαγωγής του στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο.¹⁸⁵ Στην ίδια μελέτη, οι συγγραφείς έχουν δείξει ότι τα αντιψυχωσικά ολανζαπίνη και ρισπεριδόνη προκαλούν νευρωνική επιβίωση ενάντια στην ίδια βλάβη.¹⁸⁶ Ωστόσο, άλλοι έχουν παρατηρήσει ότι η ολανζαπίνη και η ρισπεριδόνη δεν επηρεάζουν τα ποσοστά πολλαπλασιασμού των νέων κυττάρων στη δενδριτική έλικα. Περιέργως, αυτά τα δύο αντιψυχωσικά αποδείχθηκε ότι διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων στην υποκοιλιακή ζώνη ¹⁸⁷, το οποίο μπορεί να σχετίζεται και με θεραπευτικούς σκοπούς, δεδομένου ότι αναλύσεις μετά το θάνατο δείχνουν νευρωνικές ανωμαλίες στον οσφρητικό βολβό ασθενών με σχιζοφρένεια.¹⁸⁸ Παρόλα αυτά, υπάρχουν σημαντικά κενά στη βιβλιογραφία που εξηγούν τους υποκείμενους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους τα περισσότερα αντιψυχωσικά ασκούν τις επιδράσεις τους σε διάφορα στάδια της ΑΗΝ, συγκεκριμένα στην επιβίωση των NSC, τη μετανάστευση, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργική ενσωμάτωσή τους.

Συνολικά, οι μηχανισμοί με τους οποίους διαμορφώνεται η ΑΗΝ στη σχιζοφρένεια είναι ύψιστου ενδιαφέροντος δεδομένου του τεράστιου θεραπευτικού δυναμικού τους. Οι επιδράσεις των αντιψυχωσικών μπορεί να προκύψουν από μια θετική επίδραση στην ΑΗΝ που αναπτύσσεται περαιτέρω μετά από παρατεταμένη φαρμακευτική αγωγή. Πράγματι, η νευρογενής απόδοση μπορεί να ενισχυθεί από άτυπα αντιψυχωσικά με αποτέλεσμα ουσιαστικές βελτιώσεις των διαταραχών που σχετίζονται με σχιζοφρένεια. Είναι ενδιαφέρον ότι η πρόσφατη βιβλιογραφία επισημαίνει το ρόλο των υποδοχέων σεροτονίνης στη διαμεσολάβηση των δράσεων των αντιψυχωσικών σχετικών με την ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας.¹⁸⁹ Έχει αναφερθεί ότι τα αντιψυχωσικά που διαθέτουν αγωνιστικές ιδιότητες για τον

υποδοχέα σεροτονίνης 1A (5-HT_{1A}) προάγουν βελτιώσεις στη μνήμη καθώς και αυξημένο διαχωρισμό μοτίβων, δηλαδή σχηματισμό διακριτών αναπαραστάσεων για παρόμοια γεγονότα, που συνοδεύονται από ενισχυμένη ΑΗΝ.^{190,191}

Αρκετοί άλλοι παράγοντες, όπως οι Wnt, Notch, Reelin, νευροδιαβιβαστές ή νευροτροφίνες είναι γνωστό ότι παίζουν ρόλο σε συγκεκριμένα στάδια της νευρογένεσης των ενηλίκων και σχετίζονται στενά με τη σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, πολλά στοιχεία δείχνουν μεταβολές στη σηματοδότηση του νευροτροφικού παράγοντα που προέρχεται από τον εγκέφαλο (BDNF) στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Σε φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή έγχυση BDNF σε αρουραίους προκάλεσε μια ισχυρή αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων της δενδριτικής έλικας.¹⁹⁵ Επιπλέον, η επιβίωση των προγονικών κυττάρων της υποκοιλιακής ζώνης και της δενδριτικής έλικας προωθήθηκε μετά την επαγωγή της σύνθεσης του BDNF.¹⁹⁶ Η σωματική άσκηση, η οποία είναι γνωστό ότι αυξάνει την έκφραση του BDNF στον ιππόκαμπο¹⁹⁷, επίσης αποδείχθηκε ότι αυξάνει την ενήλικη νευρογένεση στην υποκοιλιακή ζώνη.^{198,199} Όσον αφορά στη σχιζοφρένεια, οι αλλαγές στο σήμα των BDNF και TrkB προτάθηκαν ως οι βασικοί παράγοντες που διέπουν την παθοφυσιολογία της νόσου, με συγκεκριμένες αλλαγές να εντοπίζονται στον προμετωπιαίο φλοιό.¹⁹⁴ Ενδεχομένως μέσω της ρύθμισης της ενήλικης νευρογένεσης και της δυναμικής των NSC, ο BDNF μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση πολλών παθολογιών, συμπεριλαμβανομένης της σχιζοφρένειας.

Συμπερασματικά, είναι πολύ σημαντικό να επικεντρωθεί η έρευνα στους μοριακούς μηχανισμούς στους οποίους βασίζονται οι μεταβολές της ενήλικης νευρογένεσης στη

σχιζοφρένεια για να διευκρινιστεί εάν τα ενήλικα NSC και η μεταγεννητική νευρογένεση εμπλέκονται άμεσα στην ανάπτυξη χαρακτηριστικών τύπου σχιζοφρένειας, αποτελώντας έτσι υποθετικούς θεραπευτικούς στόχους ή εάν οι σχετικές με τη σχιζοφρένεια ανωμαλίες είναι απλά αποτελέσματα της εξασθενημένης ωρίμανσης του εγκεφάλου.¹⁰⁴

ΑΓΧΩΔΕΙΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Το άγχος και η κατάθλιψη είναι νευροψυχιατρικές καταστάσεις με εξαιρετικά υψηλή συχνότητα παγκοσμίως που χαρακτηρίζονται από συμπτώματα που κυμαίνονται από ευερεθιστότητα, απώλεια ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης και μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης μέχρι διαταραχές στην όρεξη και τον ύπνο, μειωμένη παραγωγικότητα και αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονίας. Το άγχος είναι ένα συναίσθημα που προκαλείται από τη δραστηριότητα του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων. Η εμφάνιση αυτού του συναισθήματος σε αγχωτικές συνθήκες είναι φυσιολογική, ωστόσο όταν παρατείνεται ή όταν εμφανίζεται σε άσχετες περιστάσεις θεωρείται παθολογικό φαινόμενο. Η έκθεση σε παρατεταμένο στρες μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγές στον ιππόκαμπο (μειωμένη μακροχρόνια νευρωνική ενίσχυση, νευρογένεση, χωρική μάθηση και διαταραχές της μνήμης εργασίας και αυξημένη αγχώδη συμπεριφορά).²⁰⁰

Πιστεύεται ότι η ενήλικη νευρογένεση του ιππόκαμπου σχετίζεται άμεσα με την παθοφυσιολογία των διαταραχών άγχους. Οι Scrabble et al.²⁰¹ υποδεικνύουν ότι η μεγάλη αύξηση των συμπτωμάτων άγχους στους ηλικιωμένους μπορεί να συνδεθεί

με την απώλεια ενδιάμεσων νευρώνων στον οσφρητικό βολβό, την οδοντωτή έλικα ή τον υποθάλαμο ως συνέπεια της φθίνουσας νευρογένεσης λόγω γήρανσης. Ο Jabłoński²⁰² εξέτασε τα βλαστικά κύτταρα και τους παράγοντες που ευθύνονται για την κίνησή τους στο περιφερικό αίμα σε ασθενείς με διαταραχή πανικού και βρήκαν χαμηλότερα επίπεδα HSC (Lin- / CD45 + / AC133 +) στην ομάδα άγχους σε σύγκριση με τους μάρτυρες και πριν και μετά τη θεραπεία. Η θεραπεία οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης VSEL (Lin- / CD45- / CD133 +). Τα επίπεδα του καταρράκτη συμπληρώματος (C3a, C5a και C5b-9), SDF-1 και S1P ήταν χαμηλότερα στην ομάδα με διαταραχή πανικού. Τα αποτελέσματα είναι σημαντικά εάν το αποτέλεσμα των διαδικασιών αναγέννησης μπορεί να ληφθεί υπόψη στην παθοφυσιολογία της διαταραχής πανικού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η συμπεριφορά των βλαστικών κυττάρων και των παραγόντων που εμπλέκονται στην μετακίνησή τους διαφοροποιεί συγκεκριμένες ψυχιατρικές διαταραχές.¹²⁰

Οι τρέχουσες θεραπείες βασίζονται κυρίως σε θεραπείες με φάρμακα μονοαμινεργικής δράσης και σε άλλα τυπικά αντικαταθλιπτικά.²⁰³ Εναλλακτικές στρατηγικές χρησιμοποιούνται επίσης (π.χ. εγκεφαλική διέγερση ή ψυχοθεραπεία) αλλά με περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Η φαινοτυπική ετερογένεια, η δυσανεξία, η περιορισμένη αποτελεσματικότητα και η φαρμακοανθεκτικότητα έχουν ως αποτέλεσμα ένα σημαντικό ποσοστό ατόμων που πάσχουν από διαταραχές της διάθεσης να παραμένουν χωρίς θεραπεία. Πολλά στοιχεία υποδεικνύουν μια σχέση μεταξύ των μεταβολών στο επίπεδο των NSC, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο και των συναισθηματικών διαταραχών στη διάθεση.²⁰⁴ Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το στρες - ένας παράγοντας ενεργοποίησης του άγχους και της κατάθλιψης - σχετίζεται

με μειωμένη παραγωγή νέων νευρώνων στον ιππόκαμπο, δηλαδή μειωμένη AHN^{205,206}, ενώ οι στρατηγικές που χρησιμοποιήθηκαν για την τόνωση αυτής της διαδικασίας έδειξαν ένα νέο ρόλο που έχουν οι νέοι νευρώνες στη βελτίωση των αγχωτικών και καταθλιπτικών καταστάσεων. Στην πραγματικότητα, το χρόνια στρες αποδείχθηκε ότι στοχεύει νέα ενήλικα κύτταρα σε συγκεκριμένες περιοχές, με σημαντική μείωση στην επιβίωση των νέων νευρώνων στην οδοντωτή έλικα. Επιπλέον, μια πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η αποσιώπηση της κοιλιακής οδοντωτής έλικας παρέχει στα τρωκτικά ανθεκτικότητα στο χρόνια στρες, υποδηλώνοντας ότι η απόκριση στο στρες εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την AHN. Σύμφωνα με αυτό, η μειωμένη AHN αποδείχθηκε ότι εμπλέκεται σε διαδικασίες επιδεκτικότητας και δυσπροσαρμοστικών αποκρίσεων στο χρόνια στρες, υποστηρίζοντας την καταθλιπτική συμπεριφορά στα τρωκτικά.²⁰⁷ Εντυπωσιακά στοιχεία έχουν επίσης δείξει ότι η AHN απαιτείται για τις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών, ενώ η διευκόλυνση της AHN μπορεί να είναι ευεργετική για τη χρόνια αντικαταθλιπτική θεραπεία. Στην πραγματικότητα, στοιχεία από μελέτες τρωκτικών αποδεικνύουν ότι τόσο η αυθόρμητη ανάκαμψη από καταθλιπτικά συμπτώματα όσο και τα αντικαταθλιπτικά μακροπρόθεσμα οφέλη εξαρτώνται από την ενσωμάτωση νέων κυττάρων στο προϋπάρχον δίκτυο του ιππόκαμπου.²⁰⁵

Παρόλο που η AHN φαίνεται να είναι απαραίτητη για τα ευεργετικά αποτελέσματα των αντικαταθλιπτικών, η κατάλυση της νευρογένεσης από μόνη της δεν οδηγεί σε έναν καταθλιπτικό φαινότυπο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εξάντληση των NSC ή η μείωση των νέων νευρώνων από μόνης τους δεν επαρκούν για να προκαλέσουν κατάθλιψη.²⁰⁸ Ομοίως, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η βελτίωση της διάθεσης που

προκαλούν τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να εξαρτάται από άλλους εγκεφαλικούς μηχανισμούς, όπως η νευρωνική αναδιαμόρφωση του ιππόκαμπου και του προμετωπιαίου φλοιού (PFC), και όχι από την ΑΗΝ από μόνη της.^{209,210}

Είναι ενδιαφέρον ότι, όταν εξετάζουμε δεδομένα για τον άνθρωπο, πολλές παρατηρήσεις αποκαλύπτουν ότι οι ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (MDD) παρουσιάζουν μείωση του όγκου του ιππόκαμπου ή του αριθμού των κοκκιωδών νευρώνων, ενώ συμβαίνει μια συνακόλουθη αύξηση με την αντικαταθλιπτική θεραπεία, απεικονίζοντας τον όγκο του ιππόκαμπου ως σήμα κατατεθέν της κλινικής κατάθλιψης.²¹¹ Είναι σημαντικό ότι, μια πρόσφατη μελέτη νευροαπεικόνισης διαπίστωσε ότι η ανθεκτικότητα στο στρες συνδέεται με μια μεγαλύτερη δενδριτική έλικα, υποδεικνύοντας μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της πυκνότητας των κοκκιωδών κυττάρων του ιππόκαμπου και της απόκρισης στο στρες. Όλα αυτά τα ευρήματα μεταφράστηκαν στην «υπόθεση νευρογένεσης ενηλίκων», η οποία υποδηλώνει ότι η διαμόρφωση της ΑΗΝ είναι σημαντική για την έναρξη και / ή τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με το στρες. Αυτή η θεωρία υποστηρίζεται από το γεγονός ότι τα περισσότερα αγχολυτικά και τα αντικαταθλιπτικά χρειάζονται, τουλάχιστον, 1 μήνα για να ασκήσουν τα ευεργετικά τους αποτελέσματα σε ασθενείς (και σε ζωικά μοντέλα), μια περίοδο που ταιριάζει με την περίοδο ωρίμανσης των ενηλίκων νεοσχηματισμένων νευρώνων²¹². Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε χρόνια θεραπεία με κυτταροστατικούς παράγοντες, δηλαδή αναστολείς του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, εμφανίζουν συχνά γνωστικές διαταραχές και καταθλιπτικά συμπτώματα²¹³, αποκαλύπτοντας έναν ρόλο για τα νεοσχηματισμένα κύτταρα στη γνωστική λειτουργία και στη διάθεση.

Στρατηγικές που στοχεύουν στην ενίσχυση της ΑΗΝ όπως η σωματική άσκηση καθώς και οι φαρμακολογικοί και / ή γενετικοί χειρισμοί αποδείχθηκε ότι προκαλούν αγχολυτικές και αντικαταθλιπτικές επιδράσεις στη συνολική συμπεριφορά, όπως ελαττωμένοι φαινότυποι ανηδονικού και καταθλιπτικού τύπου, υποδηλώνοντας ότι τα NSCs του ιπποκάμπου είναι σημαντικοί παίκτες στη διαμόρφωση της κατάθλιψης. Στην πραγματικότητα, η σωματική άσκηση αποδείχθηκε ότι ήταν ο κύριος ρυθμιστής της ΑΗΝ, και σε συνδυασμό με συμβατικά αντικαταθλιπτικά αποδείχθηκε πολλά υποσχόμενη κατά των διαταραχών του εγκεφάλου που σχετίζονται με το στρες.²¹⁴

Παράλληλα, αρκετά δεδομένα υποδεικνύουν επίσης τον άξονα HPA και τους υποδοχείς γλυκοκορτικοειδών ως επιπλέον παράγοντες στη ρύθμιση της ΑΗΝ και στην προσαρμογή στο στρες, με πιθανές επιπτώσεις στη ρύθμιση της αγχώδους συμπεριφοράς ή της κατάθλιψης. Τα γλοιακά κύτταρα έχουν επίσης συνδεθεί με την παθοφυσιολογία των διαταραχών της διάθεσης. Πολλές μελέτες αναφέρονται στις μεταβολές του αριθμού και της μορφολογίας των αστροκυττάρων και των ολιγοδενδροκυττάρων στο πλαίσιο της κατάθλιψης.²¹⁵ Στην πραγματικότητα, παρατηρήθηκε ότι η πλαστικότητα των αστροκυττάρων του ιπποκάμπου μειώθηκε μετά από χρόνιο στρες, με τις μορφολογικές και μοριακές τους αλλαγές να αντιστρέφονται μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία.²¹⁶ Επιπρόσθετα, σε μια πρόσφατη δημοσίευση, ο αριθμός των αστροκυττάρων αποδείχθηκε ότι αυξήθηκε μετά από αυξανόμενη έκθεση στο στρες, σε ένα παράδειγμα που μιμείται την υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, με την μορφολογία της αστρογλοίας να μειώνεται μετά την αντικαταθλιπτική θεραπεία.²¹⁷ Στην πραγματικότητα, πρόσφατα στοιχεία ρίχνουν φως στις μεταγραφικές αλλαγές που συμβαίνουν στα ολιγοδενδροκύτταρα και τους

προγόνους τους μετά από χρόνια στρες²¹⁸, αποκαλύπτοντας διαφορικά και περιφερειακά πρότυπα ολιγοδενδροκυτταρικής και ειδικής για τη μυελίνη γονιδιακής έκφρασης σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου ενηλίκων ποντικών. Όταν εξετάζουμε νέους πληθυσμούς, η εξάντληση των G2-θετικών κυττάρων, δηλαδή των OPCs, αποδείχθηκε ότι προκαλεί καταθλιπτικές συμπεριφορές, με ταυτόχρονη μείωση της πυκνότητας της NG2 γλοίας μετά από χρόνια κοινωνικό στρες.²¹⁹ Είναι ενδιαφέρον ότι το στρες στην πρώιμη ζωή αποδείχθηκε ότι μειώνει τη συνολική μεταγεννητική ολιγοδενδρογένεση και τη συναισθηματική συμπεριφορά των ενηλίκων.²²⁰ Από την άλλη πλευρά, ένα στρεσογόνο πρωτόκολλο μέσω ακινητοποίησης, προκάλεσε αύξηση της ολιγοδενδρογενέσεως του ιππόκαμπου, με ενέσεις κορτικοστερόνης, μια ορμόνη του στρες, να επαναλαμβάνουν αυτό το αποτέλεσμα²²¹, γεγονός που δείχνει διαφορετικές αποκρίσεις σε διαφορετικά στρεσογόνα ερεθίσματα. Όλα αυτά τα δεδομένα ενισχύουν τη σημασία των νέων ολιγοδενδροκυττάρων και των συνολικών κυτταρικών φαινομένων στη ρύθμιση της απόκρισης στο στρες. Από κλινική άποψη, τα άτομα με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή αποδείχθηκε ότι έχουν αυξημένη ολιγοδενδροκυτταρική γονιδιακή έκφραση, υποδηλώνοντας ότι το συνεχές στρες μπορεί να αλλάξει την παραγωγή νέων ολιγοδενδροκυττάρων στον εγκέφαλο των ενηλίκων.²²²

Συνολικά, αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενεργοποίηση και η ρύθμιση των NSCs μπορεί να διαδραματίσουν βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση των συναισθηματικών διαταραχών όπως το άγχος και η κατάθλιψη. Ενώ πολλές μελέτες έχουν ως επί το πλείστον επικεντρωθεί στην αποσύνδεση του ρόλου των νέων νευρώνων από την παθοφυσιολογία τέτοιων διαταραχών, αυξανόμενες ενδείξεις

υποδηλώνουν ότι τα NSC και οι απόγονοί τους, τόσο οι νευρώνες όσο και τα νευρογλοιακά κύτταρα, μπορούν να συμβάλουν στον καθορισμό της διάθεσης, ενώ αποτελούν βασικά στοιχεία για τις δράσεις των αγχολυτικών και αντικαταθλιπτικών ρυθμιστικών μέσων. Τα στοιχεία που παρουσιάζονται μέχρι στιγμής υποστηρίζουν την ιδέα ότι η δραστηριότητα των NSC μπορεί να προβλέψει τη συναισθηματική συμπεριφορά, κυρίως μέσω της διαμόρφωσης των NSC του ιππόκαμπου, γεγονός που αποτελεί πιθανή βάση για τη θεραπεία συναισθηματικών διαταραχών της διάθεσης.¹⁰⁴

ΕΘΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΟΥΣΙΩΝ

Ως εθισμός ορίζεται η απόκτηση και η διατήρηση μιας επαναλαμβανόμενης συνήθειας κατανάλωσης ουσιών, με τα επηρεαζόμενα άτομα να παραμένουν εξαιρετικά ευαίσθητα στην υποτροπή ακόμη και μετά από παρατεταμένη αποχή, λόγω αλλαγών στη νευροβιολογία και στη λειτουργία του νευρωνικού δικτύου. Ο εθισμός προκαλεί συναισθηματικούς, κοινωνικούς και οικονομικούς φραγμούς στην κοινωνία, ανεξάρτητα από την ηλικία, τη φυλή, την εθνικότητα, το φύλο και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση, οδηγώντας σε αυξημένη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Ως εκ τούτου, είναι ζωτικής σημασίας να βρεθούν νέες θεραπείες για την καταπολέμηση αυτής της διαταραχής. Άφθονες εξελίξεις έχουν επιτευχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, εντοπίζοντας τις μοριακές και κυτταρικές αλλοιώσεις, καθώς και τα νευρωνικά κυκλώματα και τις περιοχές του εγκεφάλου που είναι σημαντικές για την εθιστική συμπεριφορά.^{223,224,225.}

Είναι καλά αποδεδειγμένο ότι το μεσομεταιχμιακό σύστημα ανταμοιβής, το οποίο περιλαμβάνει ντοπαμινεργικές προεξοχές από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (ventral tegmental area - VTA) του μεσεγκεφάλου έως τον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens - NAc), παίζει σημαντικό ρόλο στην τοξικομανία.^{226,227} Επιπλέον, οι νευρώνες της VTA νευρώνουν και άλλες περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του PFC και του ιππόκαμπου.²²³ Το τελευταίο έχει λάβει αυξανόμενη προσοχή σχετικά με τη διαμόρφωση του εθισμού, κυρίως λόγω του ρόλου του στη δημιουργία και ανάκτηση της μνήμης ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην υποτροπή, ειδικά κατά την έκθεση σε εθιστικούς παράγοντες.²²⁸ Ο ιππόκαμπος μπορεί επίσης να επηρεάσει τις οδούς ανταμοιβής του εγκεφάλου, δημιουργώντας ένα βρόχο ανατροφοδότησης μέσω απαγωγών νευρώνων στον NAc και επαγωγών νευρώνων από τον NAc καθώς και την VTA.²²⁹⁻²³² Λαμβάνοντας υπόψη τη συμμετοχή του ιππόκαμπου στο σύστημα ανταμοιβής και κατά συνέπεια στον εθισμό, το γεγονός ότι οι εθιστικές ουσίες μεταβάλλουν την ΑHN έχει ενισχύσει τη σημασία του ιππόκαμπου στον εθισμό. Σε γενικές γραμμές, υπάρχει μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ της νευρογένεσης της οδοντωτής έλικας και των συμπεριφορών λήψης ή αναζήτησης ναρκωτικών. Η ενίσχυση της ΑHN, που προωθείται από το περιβάλλον, τη σωματική άσκηση ή την αντικαταθλιπτική θεραπεία, σχετίζεται με μείωση της λήψης ναρκωτικών καθώς και με μειωμένο ποσοστό υποτροπής σε ζωικά μοντέλα κατάχρησης ουσιών.²³³⁻²³⁷ Από την άλλη πλευρά, οι καταστάσεις που οδηγούν σε μειωμένη νευρογένεση, συμπεριλαμβανομένων αρκετών ψυχιατρικών διαταραχών ή του στρες, σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εθισμού.²³⁸⁻²⁴⁰ Το αλκοόλ, λόγω της παγκόσμιας κατανάλωσής του, υπήρξε μία από τις πιο διερευνηθείσες ουσίες σχετικά με τον εθισμό και τις επιδράσεις της στα ενήλικα NSC. Στην πραγματικότητα,

τα στοιχεία δείχνουν μια αρνητική σχέση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και του ποσοστού ΑΗΝ.

Παρόλα αυτά, αυτά τα αποτελέσματα ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό ανάλογα με τα πρότυπα πρόσληψης, τη δοσολογία και τη διάρκεια της έκθεσης.²⁴¹⁻²⁴⁴ Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι η έκθεση σε αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε συνολική μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων της οδοντωτής έλικας τόσο όταν χορηγείται μη εθελοντικά σε αρουραίους είτε εθελοντικά σε πρωτεύοντα πλην του ανθρώπου.^{242,243} Επιπλέον, η χρόνια εθελοντική κατανάλωση μέτριων δόσεων αλκοόλ σε αρουραίους βρέθηκε να οδηγεί σε μείωση της επιβίωσης των νεογέννητων νευρώνων.²⁴⁵ Ωστόσο, σε ποντίκια, η μακροχρόνια εθελοντική μέτρια αυτοδιαχείριση αλκοόλ αύξησε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στην οδοντωτή έλικα, με τα νέα κύτταρα να επιβιώνουν και να διαφοροποιούνται παρόμοια με τα αντίστοιχα ποντίκια που κατανάλωναν νερό.²⁴⁶ Από την άλλη πλευρά, η χρόνια αυτοχορήγηση υπερφυσιολογικών δόσεων αιθανόλης σε εφήβους μακάκους αποδείχθηκε ότι προάγει μια μακροχρόνια μείωση του πολλαπλασιασμού των NSCs στον ιππόκαμπο.²⁴²

Συνολικά, το αλκοόλ φαίνεται να επηρεάζει την ΑΗΝ με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, δεδομένου ότι, γενικά, υψηλότερες δόσεις μεταφράζονται σε μεγαλύτερες απώλειες της ΑΗΝ. Αντίθετα, η σωματική άσκηση έχει αποδειχθεί ότι αντισταθμίζει την ανασταλτική επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ στον πολλαπλασιασμό των NSC^{247,248}, υποδηλώνοντας ότι οι μηχανισμοί που προάγουν την ΑΗΝ θα μπορούσαν να κινητοποιηθούν για να αντιστρέψουν τις αρνητικές επιπτώσεις της κατανάλωσης

αλκοόλ και ίσως να εμποδίσουν τον εθισμό στο αλκοόλ. Εκτός από το αλκοόλ, τα ψυχεργετικά ναρκωτικά μπορούν επίσης να προωθήσουν εθιστικές συμπεριφορές. Τα οπιούχα, για παράδειγμα, είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικό περιβάλλον ως παυσίπονα. Ωστόσο, έχουν εθιστικές ιδιότητες που μεταφράζονται σε μια αυξανόμενη παγκόσμια κρίση υγείας, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες.^{249,250} Έχει αποδειχθεί ότι τα οπιούχα μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των προγονικών κυττάρων και εμποδίζουν την ωρίμανση και την επιβίωση των νεοσχηματιζόμενων νευρώνων του ιππόκαμπου.^{251,252} Ομοίως, η κατάχρηση κοκαΐνης συνδέεται επίσης αρνητικά με την ΑΗΝ, με τόσο την οξεία όσο και τη χρόνια πρόσληψη να μειώνουν το συνολικό πολλαπλασιασμό των νευρικών κυττάρων στην οδοντωτή έλικα.²⁵³⁻²⁵⁶ Είναι ενδιαφέρον ότι, παρόμοια με το αλκοόλ, η σωματική άσκηση μπορεί να αντιστρέψει την ανάγκη αναζήτησης κοκαΐνης^{257,258}. Πράγματι, η διέγερση της ΑΗΝ έχει προταθεί για προστασία από την υποτροπή στην κατάχρηση κοκαΐνης, η οποία είναι ενδεικτική της ιδιότητας των νέων κυττάρων ως θεραπευτικών στόχων για τον εθισμό στην κοκαΐνη.²⁵⁹

Η νικοτίνη είναι η υπεύθυνη νευροδραστική ένωση για την ανάπτυξη και τη διατήρηση του εθισμού στον καπνό.^{260,261} Η επίδραση της νικοτίνης στη νευρογένεση των ενθλίκων δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή. Μια *in vitro* μελέτη ανέφερε ότι ένα νικοτινικό ανάλογο προάγει μια θετική επίδραση στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και τη μετανάστευση των NSC του ιππόκαμπου,²⁶² ενώ η *in vivo* χρόνια χορήγηση νικοτίνης αποδείχθηκε ότι μειώνει την επιβίωση και την ωρίμανση των νέων νευρώνων, χωρίς να διαταράσσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της οδοντωτής έλικας ενθλίκων τρωκτικών.²⁶³ Αυτό το μικρό και αντιφατικό σύνολο

αποδεικτικών στοιχείων καθιστά δύσκολη οποιαδήποτε εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τις ακριβείς δράσεις της νικοτίνης στα ενήλικα NSCs.²⁶⁴

Συνολικά, οι περισσότερες εθιστικές ουσίες, ειδικά όταν καταναλώνονται χρονίως, μειώνουν τον πολλαπλασιασμό ή/και την επιβίωση των νευρικών προγονικών κυττάρων, οδηγώντας σε ελλείμματα στην ΑΗΝ. Ωστόσο, ο αντίκτυπος της νευρογένεσης των ενηλίκων στην εθιστική συμπεριφορά δεν έχει περιγραφεί ακόμη πλήρως. Η σύνδεση μεταξύ του εθισμού και των ενηλίκων NSCs απαιτείται για την πλήρη κατανόηση της λειτουργικής αλληλεπίδρασης μεταξύ μεταγεννητικής νευρογένεσης και εθισμού, συγκεκριμένα των επιδράσεων των ναρκωτικών στα NSCs και του βαθμού στον οποίο η νευρογένεση των ενηλίκων παρεμβαίνει στον εθισμό. Παρ'όλα αυτά, τα συνολικά στοιχεία δείχνουν το δυναμικό των NSCs και της νευρογένεσης των ενηλίκων στην εξουδετέρωση του εθισμού στις ουσίες.¹⁰⁴

ΕΦΑΡΜΟΓΗ iPSC's ΣΤΙΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

ΕΠΙΛΟΓΗ ΚΟΟΡΤΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η παραγωγή hiPSCs για τον προσδιορισμό του κυτταρικού φαινοτύπου των νευρώνων που σχετίζονται με ασθένειες εξακολουθεί να είναι μια δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία και η προσεκτική επιλογή των κοόρτων ασθενών είναι κρίσιμη

για την απόδοση των περισσότερων πληροφοριών από σχετικά μικρά δείγματα. Μία προσέγγιση είναι η διαστρωμάτωση των ομάδων ασθενών με βάση τον γενετικό κίνδυνο, οι οποίες μπορούν να λάβουν τη μορφή πολλών παραλλαγών DNA, όπως οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs), παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (CNVs) και μικρές παρανοηματικές και μη νοηματικές μεταλλάξεις σε εξώνια. Ενώ οι σπάνιες παραλλαγές μπορεί να προκαλέσουν μεγάλους σχετικούς κινδύνους (π.χ. CNVs), ένας συνδυασμός κοινών παραλλαγών (π.χ. SNPs) με μέτριο μεμονωμένο αντίκτυπο εμφανίζεται συχνότερα και μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικό φορτίο κινδύνου. Ένα βασικό ερώτημα είναι σε ποιο βαθμό αυτά τα διαφορετικά είδη γενετικών παραγόντων κινδύνου μπορούν να οδηγήσουν σε συγκλίνοντες φαινότυπους και να επηρεάσουν παρόμοιες βιολογικές διεργασίες.²⁶⁵

ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΜΕ iPSC's

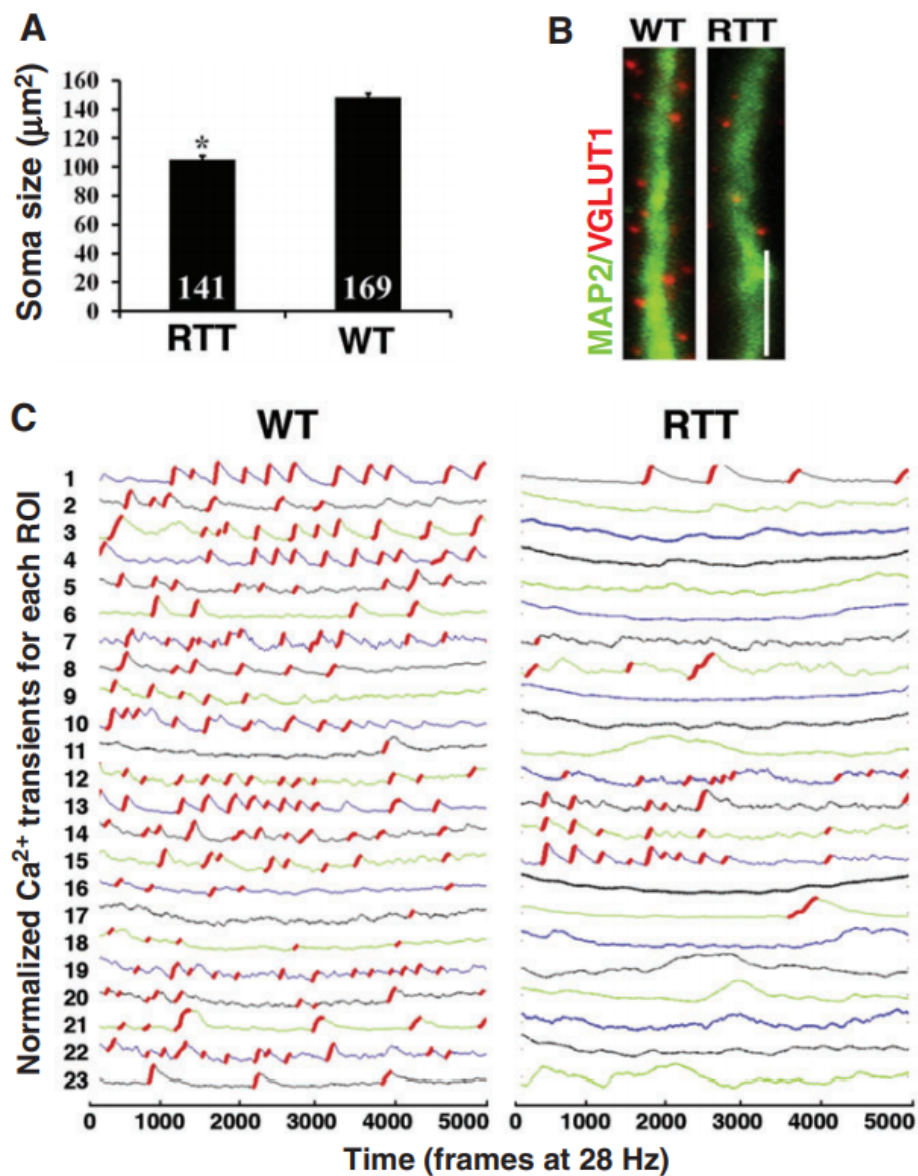
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΟΥ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Οι φαινότυποι διάφορων ψυχιατρικών διαταραχών μπορούν να εντοπιστούν σε νευρώνες που προέρχονται από hiPSC. Έχουν ήδη αναφερθεί τα πρώτα μοντέλα ψυχιατρικών νόσων που βασίζονται στα hiPSC. Αυτή η στρατηγική επιτρέπει τη μελέτη των ελλειμμάτων των νευρώνων στην ψυχιατρική νόσο χωρίς να επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς παράγοντες που τυπικά μαστίζουν μελέτες της σχιζοφρένειας, όπως το ιστορικό θεραπείας, η κατάχρηση ναρκωτικών και αλκοόλ ή η φτώχεια. Όλες οι πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τον ισχυρισμό ότι οι νευρώνες που προέρχονται από hiPSC ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με αυτούς των υγιών μαρτύρων.

Τα hiPSC διαφοροποιούνται σε νευρώνες του πρόσθιου εγκεφάλου και με την καλλιέργεια hiPSC νευρώνων του πρόσθιου εγκεφάλου με τα κύτταρα HEK293T, οι Kim et al. έδειξαν ότι τα κύτταρα HEK293T που εκφράζουν το γονίδιο άγριου τύπου NLGN3 και NLGN4, αλλά όχι εκείνα που περιέχουν μεταλλάξεις που σχετίζονται με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού (Autism Spectrum Disorders, ASD), μπορούν να επάγουν προσυναπτική διαφοροποίηση στους hiPSC νευρώνες²⁶⁶. Αν και αυτή η εργασία χρησιμοποίησε μόνο hiPSCs που προέρχονται από κύτταρα υγιών μαρτύρων, αυτά τα ευρήματα απέδειξαν ότι αυτά τα κύτταρα είναι ένα βιώσιμο μοντέλο για τη μελέτη της συναπτικής διαφοροποίησης και ότι λειτουργούν υπό φυσιολογικές και σχετιζόμενες με διαταραχές συνθήκες.

Χρησιμοποιώντας το σύνδρομο Rett (RTT) ως γενετικό μοντέλο ASD, οι Kristen J. et al, δημιούργησαν hiPSC από ασθενείς με RTT και εντόπισαν πρώιμες αλλαγές στην ανάπτυξη νευρώνων που προέρχονται από hiPSC.²⁶⁷ Σε σύγκριση με τους μάρτυρες, οι νευρώνες που προέρχονταν από RTT hiPSCs είχαν λιγότερες συνάψεις, μειωμένη πυκνότητα αξόνων, μικρότερο μέγεθος σώματος, αλλοιωμένες σηματοδοτήσεις Ca²⁺ και ηλεκτροφυσιολογικά ελαττώματα (Εικ.9 B, C). Χρησιμοποίησαν επίσης νευρώνες που προέρχονται από RTT-hiPSC για να ελέγξουν την ικανότητα των φαρμάκων να διασώζουν συναπτικά ελαττώματα.²⁶⁷ Στη συνέχεια, μια δεύτερη ομάδα επανέλαβε το εύρημα μειωμένου μεγέθους σώματος νευρώνων σε νευρώνες που προέρχονται από RTT-hiPSC²⁶⁸ (Εικ. 9 A). Μαζί, αυτές οι μελέτες διαπίστωσαν ότι οι προσδιορισμοί του νευρωνικού μεγέθους, της συναπτικής δομής και της συναπτικής λειτουργίας μπορούν να ανιχνεύσουν διαφορές μεταξύ υγιών και διαταραγμένων

νευρώνων που προέρχονται από hiPSC *in vitro*, καταδεικνύοντας ότι οι ψυχιατρικές ασθένειες μπορούν να μοντελοποιηθούν με αυτόν τον τρόπο.



Εικόνα 9: Κυτταρικοί φαινότυποι των RTT. (A) Μειωμένο μέγεθος σώματος νευρώνων σε νευρώνες που προέρχονται από RTT-hiPSC *P<0.0001, Student's t-test., (B) RTT-hiPSC νευρώνες έχουν μειωμένη πυκνότητα διεγερτικών συνάψεων στους δενδρίτες σε σύγκριση με τους νευρώνες που προέρχονται από το υγιές δείγμα ελέγχου. Η χρώση δείχνει ότι οι hiPSC νευρώνες από RTT ασθενείς έχουν λιγότερες VGLUT1-positive γλουταμινεργικές

συνάψεις διασκορπισμένες στους MAP2-positive δενδρίτες, (C) Η παρακολούθηση των μεταβολών της έντασης φθορισμού που αντιπροσωπεύουν ενδοκυτταρικές διακυμάνσεις Ca²⁺ + παρέχει ενδείξεις μειωμένης συναπτικής δραστηριότητας στους RTT-hiPSC νευρώνες σε σχέση με τους μάρτυρες. Scale bar: 5 μm.²⁷¹

Συγκεκριμένα, το RTT συσχετίζεται συνήθως με την πλήρη απώλεια λειτουργίας ενός μόνο γονιδίου (MECP2) και έχει ταχεία εξέλιξη κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής. Οι πρώτες μελέτες περίπλοκων γενετικών μορφών ASD δεν έχουν ακόμη αναφερθεί. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο DISC1 έχουν ως αποτέλεσμα μια εξαιρετικά σπάνια μονογενή μορφή σχιζοφρένειας. Οι Chiang et al. πρόσφατα ανέφεραν τη δημιουργία hiPSCs από ασθενείς με σχιζοφρένεια SCZD με μετάλλαξη DISC1,²⁶⁹ αλλά δεν έχουν ακόμη αναφέρει τον χαρακτηρισμό νευρώνων που διαφοροποιούνται από αυτά τα hiPSCs. Αυτές οι πρώτες έρευνες hiPSCs που δημιουργήθηκαν από ασθενείς με ψυχιατρική νόσο μελέτησαν μονογονιδιακές διαταραχές. Δεδομένου ότι υπάρχουν μοντέλα ποντικού RTT (*Mecp2* null) και μεταλλαγμένου DISC1 (*dnDISC*), αυτές οι πρώτες μελέτες επιτρέπουν μια άμεση σύγκριση μεταξύ *in vitro* hiPSC μελετών και *in vivo* πειραμάτων σε ζώα. Θα είναι ενδιαφέρον να μάθουμε αν οι νευρώνες που προέρχονται από DISC1-hiPSC αντικατοπτρίζουν τους κυτταρικούς φαινοτύπους που παρατηρούνται σε ποντικούς *dnDISC* τόσο πιστά όσο και οι νευρώνες που προέρχονται από RTT-hiPSC αντικατοπτρίζουν ευρήματα σε ποντίκια *Mecp2*-null. Με την ολοκλήρωση αυτών των σημαντικών αποδεικτικών αρχών των μοντέλων hiPSC, οι μελλοντικές μελέτες που βασίζονται στο hiPSC πρέπει να αρχίσουν να εκμεταλλεύονται πλήρως την ικανότητα των hiPSC να μοντελοποιούν πολύπλοκες γενετικές περιπτώσεις ψυχιατρικών παθήσεων, στις οποίες οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μη αναγνωρισμένων γονιδίων έχουν ως αποτέλεσμα την ασθένεια.²⁶⁹

Πρόσφατα αναφέρθηκε η χρήση των hiPSCs για τη μοντελοποίηση μιας σύνθετης γενετικής ψυχιατρικής διαταραχής στην οποία οι νευρώνες που προέρχονται από hiPSC από τέσσερις ασθενείς με σχιζοφρένεια συγκρίθηκαν με αυτούς των μαρτύρων. Οι νευρώνες που προέρχονται από τα SCZ-hiPSC είχαν μειωμένη νευρωνική συνδεσιμότητα, λιγότερες αποφύσεις από το σώμα, μειωμένα επίπεδα της δενδριτικής πρωτεΐνης PSD95 και διαφορετικό προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα ελαττώματα στη νευρωνική συνδεσιμότητα και τη γονιδιακή έκφραση βελτιώθηκαν μετά από θεραπεία με το αντιψυχωτικό φάρμακο λοξαπίνη.²⁷⁰ Σχεδόν το 25% των γονιδίων που εμφάνισαν αλλοιωμένη έκφραση σε σύγκριση με τους μάρτυρες είχαν εμπλακεί στο παρελθόν με τη σχιζοφρένεια, αν και τα δεδομένα διαμόρφωσης της έκφρασής τους έδειξαν επίσης ότι μια σειρά από μονοπάτια που δεν είχαν εμπλακεί προηγουμένως με τη σχιζοφρένεια μπορεί να συμβάλει στη διαταραχή, όπως η σηματοδότηση Notch, η προσκόλληση των κυττάρων και η Slit-Robo καθοδήγηση των νευραξόνων. Προβλέπεται ότι, καθώς οι μελλοντικές μελέτες αυξάνουν τον αριθμό των νευρώνων από ασθενείς με σχιζοφρένεια, θα εντοπιστούν οι βασικές οδοί των γονιδίων που συμβάλλουν σε αυτή τη διαταραχή. Επιπλέον, οι hiPSC νευρώνες πρέπει να προέρχονται από καλύτερα χαρακτηρισμένες ομάδες ασθενών. Προχωρώντας με ομάδες ασθενών για τους οποίους διατίθενται κλινικά αποτελέσματα, φαρμακολογική ανταπόκριση, απεικονιστική μαγνητική τομογραφία και δεδομένα γονότυπου, μοντέλα ψυχιατρικών διαταραχών που βασίζονται σε hiPSC θα επιτρέψουν άμεσες συσχετίσεις κλινικών, κυτταρικών και μοριακών φαινοτύπων σε ψυχιατρικές παθήσεις.²⁷¹

Η σχιζοφρένεια είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από ετερογενή συμπτώματα και σχετίζεται με πολλούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες iPSC που επικεντρώθηκαν σε προσδιορισμένους παράγοντες κινδύνου αποκάλυψαν πώς οι έρευνες είτε σπάνιων είτε κοινών παραλλαγών μπορούν να αποκαλύψουν κυτταρικούς φαινοτύπους και βιολογικές οδούς που μπορεί να διαδραματίσουν ρόλο στην ευαισθησία για σχιζοφρένεια.²⁷²

Μία από τις πιο καλά μελετημένες σπάνιες παραλλαγές είναι το γονίδιο Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1), ένα γονίδιο κινδύνου που εντοπίστηκε για πρώτη φορά λόγω μιας αμοιβαίας μετάθεσης που συσχετίστηκε με την εμφάνιση σημαντικών ψυχιατρικών διαταραχών σε ένα μεγάλο σκωτσέζικο γενεαλογικό δέντρο.²⁷³ Πιο πρόσφατα, εντοπίστηκε μια αμερικανική οικογένεια στην οποία μια διαγραφή 4 βάσεων στο DISC1 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή και σοβαρή κατάθλιψη. Μελέτες της λειτουργίας του DISC1 σε ζωικά μοντέλα ανάπτυξης του εγκεφάλου και της νευρογένεσης ενηλίκων, υπέδειξαν έναν καθοριστικό ρόλο για αυτό το γονίδιο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, στη διαφοροποίηση, στη μετανάστευση, στη νευρωνική ανάπτυξη και στη συναπτική μετάδοση, αλλά ο ρόλος του στους ανθρώπινους νευρώνες που σχετίζονται με την ασθένεια δεν ήταν γνωστός. Σε μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιεί iPSCs που δημιουργήθηκαν από τα μέλη της οικογένειας των αμερικανών με και χωρίς τη μετάλλαξη DISC1, οι γλουταματεργικοί νευρώνες που διαφοροποιήθηκαν από τις κυτταρικές σειρές με το μεταλλαγμένο DISC1, παρουσίασαν σημαντική έκπτωση της συναπτικής ανάπτυξης λόγω της μείωσης της προσυναπτικής πρωτεΐνης SV2, και ανώμαλη συναπτική λειτουργία όπως φαίνεται από τη μείωση της συχνότητας των

αυθόρμητων διεγέρσεων σε σύγκριση με τους νευρώνες που προέρχονται από τις κυτταρικές σειρές χωρίς τη μετάλλαξη. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη διαπίστωσε επίσης ισχυρές μεταβολές στη μεταγραφή αυτών των ασθενών, με αυξημένο mRNA των προσυναπτικών πρωτεϊνών συναψίνη και συναπτοπορρίνη, καθώς και του μεταγραφικού παράγοντα MEF2C, ο οποίος εμπλέκεται στη συναπτική λειτουργία.²⁷³ Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το DISC1 επηρεάζει και άλλα γονίδια που σχετίζονται με τη συναπτική ανάπτυξη μέσω της μεταγραφικής ρύθμισης.

Χρησιμοποιώντας την νουκλεάση TALEN (transcription activator-like effector nuclease), δημιουργήθηκαν ισογενείς σειρές iPSC στις οποίες η διαγραφή 4 βάσεων είτε επιδιορθώθηκε στις κυτταρικές σειρές ασθενών, είτε εισήχθη στις κυτταρικές γραμμές ελέγχου. Αρκετοί από τους φαινοτύπους της συναπτικής και της γονιδιακής έκφρασης εμφανίστηκαν στους νευρώνες που προήλθαν από τις μεταλλαγμένες κυτταρικές σειρές και, αντιστρόφως, αυτοί οι φαινότυποι διασώθηκαν σε νευρώνες που διαφοροποιήθηκαν από τις διορθωμένες κυτταρικές σειρές των ασθενών. Αυτά τα αποτελέσματα έδειξαν έναν αιτιώδη ρόλο αυτής της διαγραφής 4 βάσεων στη μη ρυθμισμένη συναπτική ανάπτυξη και λειτουργία και τις μεταγραφικές αλλαγές που μεσολαβούνται από το DISC1. Αυτά τα δεδομένα απεικονίζουν περαιτέρω την κρίσιμη έννοια ότι ένας συγκεκριμένος γονότυπος μπορεί να είναι αιτιώδης για κυτταρικούς φαινοτύπους, αλλά όχι για την ίδια τη διαταραχή. Δεν διαγνώστηκε κάθε μέλος της αμερικανικής οικογένειας που φιλοξένησε τη μετάλλαξη του DISC1 με ψυχιατρική διαταραχή, υπογραμμίζοντας και πάλι ότι άλλοι παράγοντες παίζουν

ρόλο στον καθορισμό του κατά πόσον τα συμπτώματα της διαταραχής εκδηλώνονται σε ένα άτομο που έχει γενετικούς παράγοντες κινδύνου.²⁷²

Ανθρώπινες κυτταρικές σειρές iPSC έχουν επίσης δημιουργηθεί από ασθενείς με παραλλαγές αριθμού αντιγράφων την περιοχή 15q11.2. Αυτό το CNV παίζει δυνητικά σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ευαισθησίας σε ψυχιατρικές διαταραχές με μικροαπαλείψεις βάσεων που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και μικροδιπλασιασμούς που σχετίζονται με τις διαταραχές του φάσματος του αυτισμού.²⁷⁴ Τα νευρικά προγονικά κύτταρα που προέρχονταν από σειρές iPSC με μικροαπάλειψη βάσεων στην περιοχή 15q11.2 εμφάνισαν ελλείμματα στην πολικότητα και στις συνδέσεις καντχερίνης, τα οποία ρυθμίζουν τη δομική ακεραιότητα της πρώιμης νευρωνικής ανάπτυξης.²⁷⁴ Αυτός ο φαινότυπος βρέθηκε να οφείλεται σε απώλεια λειτουργίας του CYFIP1, ένα από τα τέσσερα γονίδια σε αυτό το CNV. Η αποκατάσταση των επιπέδων CYFIP1 θα μπορούσε να διασώσει αυτόν τον φαινότυπο, υποδηλώνοντας ότι το CYFIP1 θα μπορούσε να διαδραματίσει ρόλο σε νευροαναπτυξιακές διεργασίες που διακυβεύονται σε άτομα που κινδυνεύουν να αναπτύξουν σχιζοφρένεια ή διαταραχές στο φάσμα του αυτισμού λόγω του 15q11.2 CNV. Για να εκτιμηθεί ο ρόλος αυτού του γονιδίου σε ένα άθικτο νευρικό σύστημα, χρησιμοποιήθηκε shRNA για το *Cyfp1* μέσω *in utero* ηλεκτροδιάτρησης στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ποντικού. Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις από τις καλλιέργειες των iPSC, τα ακτινικά γλοιακά κύτταρα παρουσίασαν παρόμοια μείωση της πολικότητας και παρεκκλίνουσα διαμόρφωση των συνδέσμων καντχερίνης, με αποτέλεσμα βλάβες στη διαδικασία μετανάστευσης και αποδιοργανωμένα φλοιώδη στρώματα. Σε μια άλλη μελέτη που επικεντρώθηκε σε κυτταρικές γραμμές iPSC με

διαγραφή του CNV 15q11.2, παρατηρήθηκε μείωση στον νευρικό άξονα και στην έκφραση της μετασυναπτικής πρωτεΐνης, PSD95, υποδηλώνοντας έτσι μεταβολές στη συναπτική επικοινωνία²⁷⁵.

Εκτός από αυτές τις μελέτες που επικεντρώθηκαν σε γνωστούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου, μία μελέτη συνέκρινε τις κυτταρικές σειρές νευρώνων που προέρχονται από iPSC ασθενών με ιδιοπαθή σχιζοφρένεια με αυτές που προέρχονται από iPSC μαρτύρων.²⁷⁶ Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετοί κυτταρικοί φαινότυποι που παρατηρήθηκαν σε διαφοροποιημένους νευρώνες από τα iPSC ασθενών με σχιζοφρένεια ήταν παρόμοιοι με αυτούς που παρατηρήθηκαν στους νευρώνες με γνωστούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικής μείωσης της νευρωνικής σύνδεσης, των ελλειμμάτων στη συναπτική μετάδοση και των ελαττωμάτων στις δενδριτικές δομές. Οι νευρώνες από τα iPSC ασθενών με σχιζοφρένεια εμφάνισαν σημαντική μείωση στην ανάπτυξη νευριτών και μειωμένη αναλογία της μετασυναπτικής πρωτεΐνης PSD95 προς την δενδριτική πρωτεΐνη ικριώματος, MAP2A. Παρόλο που και οι δύο μελέτες αποκάλυψαν μια εξασθένηση στη συναπτική μετάδοση, αυτό θα μπορούσε να οφείλεται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που ενεργούν είτε σε προ- είτε μετασυναπτικούς στόχους. Μελέτες παρακολούθησης στην ίδια ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια και μαρτύρων αποκάλυψαν παρεκκλίνουσα μετανάστευση με μειωμένη ανάπτυξη νευρικών προγονικών κυττάρων, αυξημένα σημάδια οξειδωτικού στρες στους νευρώνες του πρόσθιου εγκεφάλου και μεταβολή της σηματοδότησης WNT²⁷⁷ στην έκφραση γονιδίων. Σε μια πρόσφατη μελέτη, αυτές οι κυτταρικές γραμμές έδειξαν λειτουργικές διαφορές στην απελευθέρωση κατεχολαμινών, με αυξημένη

απελευθέρωση ντοπαμίνης, νορεπινεφρίνης και επινεφρίνης σε νευρώνες του ασθενούς με σχιζοφρένεια και αύξηση του ποσοστού νευρώνων υδροξυλάσης τυροσίνης στους ετερογενείς καλλιέργειες νευρωνικών κυττάρων. Θα είναι ενδιαφέρον να δούμε αν ο φαινότυπος απελευθέρωσης κατεχολαμίνης θα μπορούσε να επηρεαστεί από την λήψη αντιψυχωσικών φαρμάκων που δρουν σε αυτά τα συστήματα νευροδιαβιβαστών.²⁷²

Συνολικά, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι νευρώνες από iPSC, που προέρχονται από ασθενείς είτε με ιδιοπαθή ή κληρονομική διαταραχή, εμφανίζουν μεταβολές στο συναπτικό σχηματισμό, τη νευρωνική επικοινωνία και τη μετανάστευση. Είναι σημαντικό, ότι παρατηρήθηκαν σαφείς κυτταρικοί φαινότυποι σε νευρώνες που προέρχονταν από iPSC ασθενών με σχιζοφρένεια, είτε οι ασθενείς είχαν μια ταυτοποιημένη μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο όπως το DISC1 ή ένα CNV που ενέχεται σε κίνδυνο για σχιζοφρένεια όπως το 15q11.2 ή δεν είχαν γνωστό γενετικό παράγοντα κινδύνου. Αν και υπήρχαν αρκετές ομοιότητες μεταξύ των κυτταρικών φαινοτύπων όσον αφορά στην γονιδιακή έκφραση και στη συναπτική λειτουργία, υπήρχαν επίσης σαφείς διαφορές. Ωστόσο, τα σημεία απόκλισης θα μπορούσαν να αποδοθούν εν μέρει στη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών στη σύνθεση των νευρικών υποτύπων στους κυτταρικούς πληθυσμούς, στο στοχευμένο στάδιο της νευρωνικής ανάπτυξης και στις κυτταρικές δοκιμασίες που πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο συγκεκριμένων λειτουργιών. Όλοι αυτοί οι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την πραγματοποίηση συγκρίσεων μεταξύ των μελετών με iPSC.²⁷²

Οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού περιλαμβάνουν άτομα με υψηλή και χαμηλή λειτουργικότητα και συνδρομικές και μη-συνδρομικές μορφές αυτισμού. Πολύ περισσότερο από άλλες μορφές ASD, ο μονογονιδιακός συνδρομικός αυτισμός, όπως το σύνδρομο Rett, το σύνδρομο Phelan-McDermid και το Fragile X, έχουν μελετηθεί χρησιμοποιώντας iPSCs.²⁷²

Σε αυτές τις διαταραχές, ο αυτισμός είναι δευτερογενής στη γενετική κατάσταση, η οποία συνήθως αποδίδεται σε μια μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο. Επειδή τα γονίδια στα οποία βασίζεται η ανάπτυξη αυτών των διαφορετικών διαταραχών είναι ευρέως γνωστά, η δημιουργία iPSC από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να είναι ένα σημαντικό σημείο για την αποσαφήνιση των βιολογικών οδών που σχετίζονται με τις ASD. Η διερεύνηση των νευρώνων iPSC από ασθενείς με διάφορες μορφές μονογονιδιακού μη-συνδρομικού αυτισμού είχε ως αποτέλεσμα έναν σχετικά σταθερό φαινότυπο μειωμένου συναπτικού σχηματισμού και διεγερτικής μετάδοσης, παρόμοιο με αυτό που έχει βρεθεί στη μελέτη της σχιζοφρένειας. Στους νευρώνες από iPSC ασθενών με σύνδρομο Rett, μειώθηκε το μέγεθος του κυτταρικού σώματος, η συχνότητα και το εύρος της αυθόρμητης νευρωνικής διέγερσης καθώς και η έκφραση της συναπτικής πρωτεΐνης VGLUT1.²⁷⁸ Μειώσεις στη συχνότητα και το εύρος της αυθόρμητης διέγερσης, καθώς και μειωμένη έκφραση των συναπτικών πρωτεϊνών, HOMER1 και SYN1 σημειώθηκαν σε νευρώνες που προέρχονται από iPSC ασθενών με σύνδρομο Phelan-McDermid.²⁷⁹ Και στους νευρώνες από iPSC που παρήχθησαν από ασθενείς με Fragile X, παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού και του μεγέθους της δενδριτικής άκανθας καθώς και μειώσεις στην ανάπτυξη των νευριτών²⁸⁰.

Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στους γενετικούς και φαινοτύπους φυσιολογίας του συνδρόμου του αυτισμού, αλλά λίγα είναι γνωστά για τον μη-συνδρομικό, ιδιοπαθή αυτισμό, στον οποίο ο αυτισμός είναι η κύρια κατάσταση. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η παρουσία μιας *de novo* διαταραχής στο TRPC6, ένα γονίδιο που δεν είχε προηγουμένως συσχετιστεί με τις ASD, βρέθηκε σε έναν ασθενή με μη οικογενειακό, μη συνδρομικό αυτισμό.²⁸¹ Το γονίδιο TRPC6 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που σχετίζεται με τις δενδριτικές άκανθες και το συναπτικό σχηματισμό.²⁸² Οι νευρώνες που διαφοροποιήθηκαν από τα iPSC αυτού του ασθενούς με μια *de novo* διαγραφή του TRPC6 παρουσίασαν μειωμένη έκφραση της συναπτικής πρωτεΐνης VGLUT1 και μειωμένη δενδριτική ανάπτυξη, η οποία αποκαταστάθηκε με την υπερέκφραση του TRPC6A. Αυτά τα αποτελέσματα επαναλήφθηκαν σε τρωκτικά στα οποία το TRPC6A απαλείφθηκε χρησιμοποιώντας shRNA. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτή η μελέτη βρήκε στοιχεία ότι το TRPC6A μπορεί να ρυθμίζεται από το MECP2, ένα γονίδιο όπου συμβαίνουν μεταλλάξεις σχετικές με το σύνδρομο Rett. Τα iPSCs από ασθενείς με Rett έδειξαν μειωμένη έκφραση TRPC6A και υπήρξε σημαντική αύξηση του TRPC6A χρησιμοποιώντας ανοσοκαθίζηση για MECP2 σε κυτταρικές γραμμές ελέγχου, υποδεικνύοντας μια αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο και τονίζοντας το TRPC6A ως ένα νέο γονίδιο ενδιαφέροντος για την ανάπτυξη των ASD.²⁷²

Σε μια άλλη μελέτη που αποκάλυψε πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων κινδύνου για αυτισμό, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνολογία CRISPR / Cas9 για να χτυπήσουν το CHD8 σε κυτταρικές γραμμές ελέγχου iPSC ώστε να διερευνήσουν αυτό το γονίδιο στον αυτισμό.²⁸³ Οι μεταλλάξεις στο CHD8 είναι εξέχοντες παράγοντες κινδύνου για αυτισμό και αυτό το γονίδιο εμπλέκεται στην

αναδιαμόρφωση της χρωματίνης.²⁸⁴ Μια μερική διαγραφή του CHD8 επηρέασε την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την νευρωνική ανάπτυξη και τις οδούς σηματοδότησης WNT, καθώς και την κυτταροσκελετική δομή και της εξωκυτταρικές μήτρες, που θυμίζουν ορισμένους φαινοτύπους που παρατηρήθηκαν σε κυτταρικές σειρές iPSC ασθενών με σχιζοφρένεια.²⁸³

Ενώ αυτές οι μελέτες νευρώνων iPSC από αυτιστικά άτομα έχουν αποκαλύψει σταθερά μειωμένο συναπτικό σχηματισμό και νευρωνική επικοινωνία που σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες κινδύνου, τα αποτελέσματα είναι σε αντίθεση με αυτά που έχουν παρατηρηθεί σε μελέτες μετά θάνατον του ασθενούς. Ωστόσο, οι μοριακοί και φυσιολογικοί φαινότυποι που παρατηρούνται σε νευρωνικές καλλιέργειες iPSC μπορεί να μην καταδεικνύουν πλήρως τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της αρύθμισης νευρωνικής ανάπτυξης. Πρόσφατα, οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει νέες τεχνικές για την ανάπτυξη εγκεφαλικών οργανοειδών, τρισδιάστατων νευρωνικών καλλιιεργειών που σχηματίζονται από iPSCs, οι οποίες έχει βρεθεί ότι μιμούνται τις διαδικασίες φλοιώδους οργάνωσης και ωρίμανσης που παρατηρούνται στην ανάπτυξη ανθρώπινων εγκεφάλων,²⁸⁵ για να μελετήσουν τη γενετική και τις βιολογικές οδούς που σχετίζονται με το ιδιοπαθή αυτισμό.²⁸⁶ Σε αυτές τις μελέτες, τα οργανοειδή που παράγονται από άτομα με ιδιοπαθή αυτισμό εμφάνισαν φυσιολογική νευρική οργάνωση και διέγερση σε πρώιμα χρονικά σημεία στην καλλιέργεια, αλλά αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυτάρων με αύξηση των συναπτικών συνδέσεων με την πάροδο του χρόνου. Αυτές οι μελέτες διαπίστωσαν επίσης σημαντική αύξηση των ανασταλτικών νευρώνων σε καλλιέργειες από iPSCs αυτιστικών ατόμων, η οποία εντοπίστηκε στην πρώιμη έκφραση του παράγοντα

μεταγραφής, FOXG1, ο οποίος βρέθηκε να παίζει ρόλο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στην ανάπτυξη ανασταλτικών νευρώνων.²⁸⁷ Είναι ενδιαφέρον ότι το σύνδρομο FOXG1 έχει επίσης συσχετιστεί με το σύνδρομο Rett.²⁸⁸ Ελλείμματα στη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου σε πολλαπλαζόμενους νευρικούς κυτταρικούς προγόνους, σε σύγκριση με τις καλλιέργειες ελέγχου iPSC, σημειώθηκαν επίσης, και φάνηκαν να ανακάμπτουν με την πάροδο του χρόνου, συνοδευόμενα από αυξήσεις στην έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με τη νευρωνική διαφοροποίηση, καθώς και αύξηση συνάψεων σε ανασταλτικά κύτταρα, που φαίνεται ως αύξηση του SYN1 στους VGAT-θετικούς νευρώνες. Αν και δεν είναι σαφές εάν αυτά τα αποτελέσματα είναι αντιπροσωπευτικά της παρεκκλίνουσας νευρωνικής ανάπτυξης που προκύπτει από μεταλλάξεις σε γενετικούς παράγοντες κινδύνου για αυτισμό, είναι προφανές ότι οι κυτταρικοί φαινότυποι μπορεί να διαφέρουν σε σχέση με την ανάπτυξη και να εμφανίζουν διαφορές μεταξύ 2D και 3D καλλιιεργειών. Η σημασία της ανάλυσης διαφορετικών σταδίων της κυτταρικής ανάπτυξης υποστηρίζεται επίσης από πρόσφατες εργασίες στις οποίες οι νευρώνες που προέρχονται από iPSC που καλλιεργήθηκαν από ασθενείς με σύνδρομο Rett παρουσίασαν μια εξαρτώμενη από το χρόνο τροποποίηση στην έκφραση του KCC2, έναν μεταφορέα χλωρίου που εμπλέκεται στην GABAνεργική λειτουργία.²⁸⁹

ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή (bipolar disorder, BD) εμφανίζουν συνήθως διαλείπουσα επεισόδια μείζονος κατάθλιψης και μανία ή υπερβολική ευερεθιστότητα.

Η έκφραση της ψύχωσης που χαρακτηρίζεται από ψευδαισθήσεις και διαταραγμένες σκέψεις μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια περιόδων μανίας, οι οποίες μπορεί να μοιάζουν με μερικά από τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας.²⁷²

Αναδυόμενα δεδομένα από GWAS και μεγάλης κλίμακας γενετικές μελέτες έχουν εντοπίσει πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στον κίνδυνο εμφάνισης BD, συμπεριλαμβανομένων γονιδίων που έχουν επίσης εμπλακεί στη σχιζοφρένεια, όπως το CACNA1C.^{290,291} Παρατηρήσεις από απεικονιστικές μελέτες και μελέτες μετά το θάνατο ασθενών υποδηλώνουν αναπτυξιακή προέλευση για τη διαταραχή και πιθανή μηχανιστική αλληλοεπικάλυψη με ορισμένα χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας, όπως η παρεκκλίνουσα δομική ανάπτυξη και το συναπτικό κλάδεμα.²⁹² Συγκρίνοντας τις σειρές iPSC που προέρχονταν από τρεις ασθενείς με BD και ταιριασμένους μάρτυρες, οι ειδικοί για τον ασθενή νευρώνες εμφάνισαν αρύθμιστη σηματοδότηση ασβεστίου, η οποία ήταν ευαίσθητη στη λήψη λιθίου. Είναι ενδιαφέρον ότι, αυτή η ομάδα βρήκε επίσης μια διαφορά στην απόκριση στις ενδείξεις διαμόρφωσης κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης, υποδηλώνοντας μια πιθανή διαφορά στην προδιαγραφή της μοίρας των προερχόμενων από τον ασθενή iPSCs.²⁷²

Μια άλλη μελέτη παρατήρησε ελλείμματα στη νευρογένεση που ήταν ειδικά για τις κυτταρικές σειρές iPSC για συγκεκριμένους ασθενείς με BD με χαμηλότερα ποσοστά πολλαπλασιασμού NPCs.²⁹³ Αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση παρατηρήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης και της ωρίμανσης των νευρικών κυττάρων από iPSCs ασθενών, με τροποποιημένα επίπεδα του DISC1 που αναφέρθηκαν σε NPCs και διαφορετική έκφραση αρκετών υπομονάδων διαύλου

ασβεστίου στους μεταμιτωτικούς νευρώνες. Μια πρόσφατη μελέτη που χρησιμοποιεί σειρές iPSC που δημιουργήθηκαν από ασθενείς που ανταποκρίνονται στο λίθιο ή από ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στο λίθιο, έδειξε συγκεκριμένα ελλείμματα στη μιτοχονδριακή λειτουργία, καθώς και υπερευαισθησία κοκκιωδών νευρώνων τύπου ιππόκαμπου που διαφοροποιήθηκαν από όλες τις κυτταρικές γραμμές BD. Παραδόξως, σε νευρώνες iPSCs που προέρχονται από ασθενείς που ανταποκρίνονται στο λίθιο, η επεξεργασία των κυτταρικών καλλιέργειών με λίθιο μπόρεσε να σώσει τον φαινότυπο υπερευαισθησίας. Αυτό το αποτέλεσμα δείχνει ότι οι διαφορές μεταξύ των ασθενών που διαγνώστηκαν με BD και σέβονται τις θεραπείες θα μπορούσαν να επεκταθούν και σε κυτταρικούς φαινότυπους.²⁷²

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ iPSC's

Στην έρευνα της διαδικασίας μετάφρασης που χρησιμοποιεί τεχνολογίες iPSC, είναι σημαντικό να αναλύονται δείγματα από ασθενείς για τους οποίους υπάρχουν υπάρχουσες κλινικές πληροφορίες, όπως το ιστορικό θεραπείας που περιγράφει την ανταπόκρισή τους σε αντιψυχωσικά φάρμακα, δεδομένα γνωστικής λειτουργίας, χαρακτηριστικά προσωπικότητας, νευροφυσιολογικά δεδομένα και δεδομένα απεικόνισης εγκεφάλου. Η πρόσβαση σε δείγματα από ασθενείς με αυτές τις κλινικές πληροφορίες επιτρέπει τη βασική έρευνα που αντικατοπτρίζει την πραγματική μοριακή και κυτταρική αιτιολογία σε ασθενείς. Ταυτόχρονα, η σύνδεση πραγματικών μοριακών παθολογιών με κλινικές πληροφορίες θα επιτρέψει την ανάπτυξη βιοδεικτών για την αξιολόγηση της ακρίβειας των διαγνώσεων και της αποτελεσματικότητας των θεραπειών και για την ταξινόμηση των ασθενειών.²⁹⁴

Πρόσφατα, αναλύθηκε η μοριακή παθολογία της ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας σε ένα ζευγάρι μονοζυγωτικών δίδυμων με ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια και αποκλίνουσες αποκρίσεις στην κλοζαπίνη, ένα φάρμακο για την ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια. Ο ένας δίδυμος ανταποκρίθηκε καλά στην κλοζαπίνη, αλλά το ο άλλος δίδυμος όχι. Προκειμένου να εντοπιστούν οι μοριακοί μηχανισμοί πίσω από τις ασυνεχείς αποκρίσεις τους στην κλοζαπίνη, δημιουργήθηκαν iPSCs από τις λεμφοβλαστοειδείς σειρές Β-κυττάρων τους, τα οποία διαφοροποιήθηκαν σε νευρώνες. Από αυτούς τους διαφοροποιημένους νευρώνες iPSC, απομονώθηκε το συνολικό RNA και πραγματοποιήθηκε RNA sequencing.²⁹⁴

Στο δίδυμο που ανταποκρίθηκε στην κλοζαπίνη, τα επίπεδα έκφρασης των 167 γονιδίων ήταν υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά του διδύμου που δεν ανταποκρίθηκε στην κλοζαπίνη. Παρομοίως, τα επίπεδα έκφρασης 95 γονιδίων ήταν χαμηλότερα στον ανταποκριτή της κλοζαπίνης. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση των συνολικών 262 γονιδίων που εμπλέκονται και βρέθηκε ότι σχετίζονται σημαντικά με μια λειτουργική ομάδα ομοφιλικού μορίου προσκόλλησης κυττάρων. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η διαφορική έκφραση αυτού του μορίου προσκόλλησης κυττάρων είναι πιθανός υποψήφιος για τη μοριακή βάση της απόκρισης στην κλοζαπίνη.. Παρόλο που η κλοζαπίνη είναι αποτελεσματική για την ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, έχει απειλητικές για τη ζωή παρενέργειες, όπως η ακοκκιοκυττάρωση, οι οποίες απαιτούν ιατρική παρακολούθηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι, εάν οι υποκείμενοι μοριακοί μηχανισμοί των διαφορετικών αποκρίσεων στην

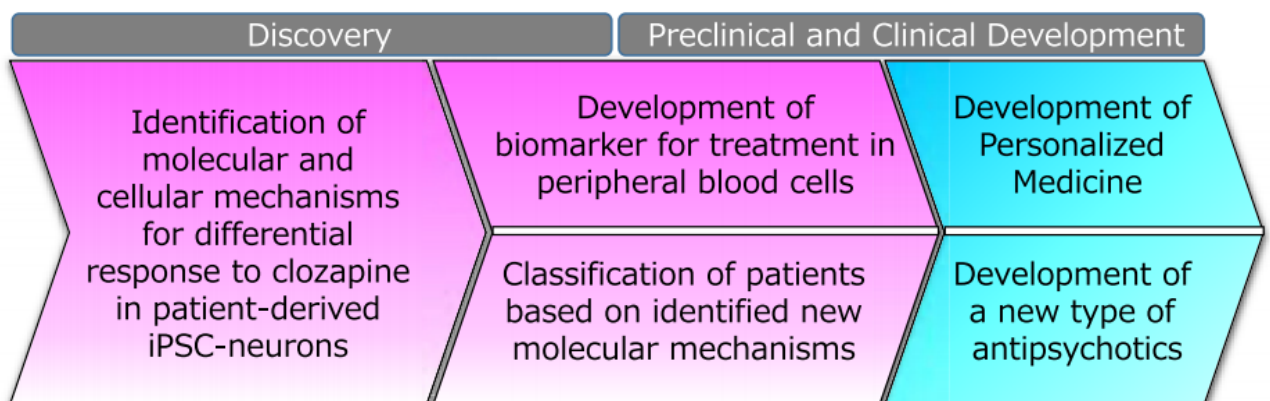
κλοζαπίνη στους νευρώνες των ασθενών μπορούν να αναπαραχθούν χρησιμοποιώντας τα κύτταρα του αίματος των ασθενών ή άλλα εύκολα παρασκευασμένα κύτταρα, αυτή η στρατηγική μπορεί να έχει τη δυνατότητα προσδιορισμού ενός βιοδείκτη για την πρόβλεψη της απόκρισης στην κλοζαπίνη (Σχήμα 5).

Πρόσφατα, αναφέρθηκε η φαρμακολογική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας iPSC νευρώνες από ασθενείς με διπολική διαταραχή. Οι νευρώνες αυτοί έδειξαν αρκετές νευρωνικές ανωμαλίες, όπως αυξημένη νευρική δραστηριότητα, αυξημένη μιτοχονδριακή δραστηριότητα και επιταχυνόμενη έκφραση σημάτων ασβεστίου και μορίων σηματοδότησης που σχετίζονται με τη νευρική δραστηριότητα. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι ανωμαλίες αντιστράφηκαν επιλεκτικά με θεραπεία λιθίου, μια αποτελεσματική θεραπεία για τη διπολική διαταραχή, σε νευρώνες που προέρχονται από τα iPSC ασθενούς που ανταποκρίνεται στο λίθιο αλλά όχι από αυτούς που δεν ανταποκρίνονται στο λίθιο. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η θεραπεία με λίθιο είναι αποτελεσματική μόνο σε ένα κλάσμα ασθενών με διπολική διαταραχή και ότι ο μηχανισμός δράσης της είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος, η μοντελοποίηση αυτής της νόσου με νευρώνες που προέρχονται από iPSC μπορεί να είναι αποτελεσματική για την ανάπτυξη νέων θεραπειών.²⁹⁴

Επιπλέον, αναφέρθηκε φαρμακολογική ανάλυση με χρήση iPSC νευρώνων ενός ασθενούς με διαταραχές του φάσματος του αυτισμού με μεταλλάξεις TRPC6, οι οποίες έδειξαν εξασθενημένη μορφογένεση. Είναι ενδιαφέρον ότι αυτές οι ανώμαλες νευρικές λειτουργίες μπορούν να αντιστραφούν με τη χορήγηση αυξητικού

παράγοντα Ι ινσουλίνης (IGF-I). Ομοίως, οι μειωμένες συναπτικές λειτουργίες των νευρώνων που προέρχονται από iPSC ασθενών με σύνδρομο Rett και σύνδρομο Phelan-McDermid αντιστρέφονται επίσης από τη χορήγηση IGF-I. Αυτά τα αποτελέσματα υπονοούν ότι οι νευρώνες που προέρχονται από iPSC ασθενών με ψυχιατρικές διαταραχές παρέχουν πληροφορίες για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών θεραπείας.²⁹⁴

Αν και οι τεχνολογίες που σχετίζονται με τα iPSC παρέχουν μια σημαντική λύση για τον εντοπισμό της μοριακής και κυτταρικής αιτιολογίας των ψυχιατρικών διαταραχών, υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί. Πρώτον, ακόμη και αν οι νευρώνες που προέρχονται από iPSC καλλιεργούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα, αυτοί οι νευρώνες μπορεί να είναι ανώριμοι στη συναπτική τους λειτουργία, γεγονός που περιορίζει τη μοντελοποίηση ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η σχιζοφρένεια, οι οποίες γενικά αναπτύσσονται στα τέλη της εφηβείας. Δεύτερον, αν και η αιτιολογία των ψυχιατρικών διαταραχών γενικά συνδέεται με υψηλότερες εγκεφαλικές λειτουργίες, οι νευρώνες που προέρχονται από τα iPSC δεν παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις εγκεφαλικές λειτουργίες στο επίπεδο των νευρικών κυκλωμάτων.²⁹⁴



Σχήμα 5: Μελλοντικές κατευθύνσεις της φαρμακολογικής έρευνας με νευρώνες iPSC ασθενών με ασύμφωνες αντιδράσεις στην κλοζαπίνη²⁹⁴

ΚΡΙΣΙΜΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ iPSC's ΜΕΛΕΤΩΝ

Οι περιορισμοί των προσεγγίσεων με βάση τα hiPSC για τη μελέτη ψυχιατρικών νόσων είναι κυρίως η μεταβλητότητα μεταξύ:

1. νευρώνων,
2. hiPSC,
3. ασθενών.

Η μεταβλητότητα μεταξύ νευρώνων περιλαμβάνει διαφορές μεταξύ των μεμονωμένων νευρώνων που προέρχονται από iPSC από έναν μόνο ασθενή και αντανακλά συχνά την ετερογένεια των νευρωνικών υποτύπων εντός ενός νευρικού πληθυσμού. Οι Kim et al. προσπάθησαν να κατευθύνουν την περιφερειακή ταυτότητα των νευρώνων iPSC τους, και διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με αγωνιστή SHH αύξησε την έκφραση του δείκτη BF1 (επίσης γνωστός ως FOXG1), κατέστειλε την έκφραση των δεικτών PAX6, EMX2 και GLI3, και αύξησε την έκφραση των SHH και NKX2 στο στάδιο των νευρικών προγονικών κυττάρων, υποδηλώνοντας ότι ορισμένοι από τους νευρώνες iPSC απέκτησαν μια μοίρα πρόσθιου κοιλιακού εγκεφάλου.²⁹⁵ Σε παγκόσμιο επίπεδο, μέχρι σήμερα, έχουν διεξαχθεί μελέτες ψυχιατρικών διαταραχών με βάση τα hiPSC σε μικτούς πληθυσμούς νευρωνικών υποτύπων, οι οποίοι γενικά περιγράφονται ως κυρίως γλουταμιτερικοί με σημαντικό

κλάσμα των GABAνεργικών νευρώνων και λίγους μόνο ντοπαμινεργικούς νευρώνες, όπως εκτιμάται από την έκφραση των VGLUT, GAD67 και TH, αντίστοιχα. Καμία από τις μελέτες που περιγράφονται δεν συγκρίνει καθαρούς νευρωνικούς πληθυσμούς. Η χρήση ετερογενών νευρωνικών πληθυσμών αυξάνει τη μεταβλητότητα μεταξύ των νευρώνων, έναν περιορισμό που θα μπορούσε να ξεπεραστεί με τη μελέτη πληθυσμών νευρώνων με καθορισμένο φαινότυπο με χρήση FACS.

Ένας δεύτερος περιορισμός των μελετών hiPSC είναι η μεταβλητότητα στις κυτταρικές γραμμές hiPSC από έναν μόνο ασθενή. Αυτή η παραλλαγή μπορεί να αντικατοπτρίζει διαφορές στην ενσωμάτωση ιών που χρησιμοποιούνται για την παράδοση γονιδίων στον επαναπρογραμματισμό, διακύμανση στην έκταση του επιγενετικού επαναπρογραμματισμού, αυθόρμητες μεταλλάξεις που προκύπτουν από τον επαναπρογραμματισμό, διαφορές στην τεχνική καλλιέργειας των hiPSC, ακόμη και διαφορές στον τύπο προέλευσης των κυττάρων. Ακριβώς όπως υπάρχουν μη ασήμαντες διαφορές στο αναπτυξιακό δυναμικό μεταξύ ανθρώπινων κυτταρικών σειρών ESC και εντός υποκλώνων μεμονωμένων κυτταρικών σειρών ESC καλλιεργημένων με διαφορετικούς τρόπους, υπάρχει ουσιαστική μεταβλητότητα μεταξύ της νευρικής ισχύος των επιμέρους γραμμών hiPSC²⁹⁶. Για παράδειγμα, όταν συγκρίθηκε το δυναμικό διαφοροποίησης 17 ανθρώπινων κυτταρικών σειρών ESC²⁹⁷, ορισμένες γραμμές εμφάνισαν μια έντονη τάση να διαφοροποιούνται σε συγκεκριμένες γενεές, με ορισμένες περιπτώσεις να δείχνουν 100 φορές μεγαλύτερες διαφορές στη γονιδιακή έκφραση. Αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της σύγκρισης πολλαπλών γραμμών hiPSC ανά ασθενή.

Ένα τρίτο σημαντικό ζήτημα σε μελέτες που βασίζονται στο hiPSC είναι ο αριθμός των ασθενών που συγκρίνονται σε κάθε μελέτη και εάν είναι αντιπροσωπευτικοί του πληθυσμού των ασθενών, ιδιαίτερα για σύνθετες ασθένειες όπως αυτοί με σχιζοφρένεια ή ASD. Προχωρώντας, είναι ζωτικής σημασίας η επιλογή ασθενών με σαφώς καθορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά, καθώς και προσεκτικά συνδυασμένοι υγιείς μάρτυρες. Αν και πιστεύεται ότι τα μεγέθη των επιδράσεων θα είναι αρκετά μεγάλα για να μετρηθούν οι διαφορές μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών, πρέπει να δούμε αν θα είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν συναπτικοί προσδιορισμοί νευρώνων που προέρχονται από hiPSC σε μεγάλη κλίμακα. Ο Kim et al. περιελάμβανε διαφοροποιήσεις από μία γραμμή hiPSC από καθένα από τα δύο άτομα στα μοντέλα συναπτικών διαταραχών τους,²⁹⁵ ενώ δημιουργήθηκαν RTT hiPSCs από τέσσερις ασθενείς και οι συναπτικές δοκιμές συγκρίνουν μία ή δύο γραμμές hiPSC από τέσσερις μάρτυρες και τρεις γραμμές ασθενών με RTT.²⁹⁸ Οι Cheung et al. δημιούργησαν τρεις γραμμές hiPSC από καθεμία από τις δύο γυναίκες ασθενείς με RTT, αλλά ανέλυσαν τους νευρώνες που προέρχονταν από hiPSC από έναν μόνο ασθενή με RTT.²⁹⁹ Από αυτές τις τρεις γραμμές RTT hiPSC, η τυχαία απενεργοποίηση X οδήγησε σε δύο μεταλλαγμένες γραμμές MECP2 και μία ισογενή γραμμή hiPSC ελέγχου με την οποία συγκρίθηκαν. Σε μελέτες της σχιζοφρένειας, οι Chiang et al. δημιούργησαν τουλάχιστον δύο γραμμές hiPSC από κάθε έναν από τους μάρτυρες και δύο ασθενείς με σχιζοφρένεια με μεταλλαγή DISC1, αλλά δεν πραγματοποίησαν νευρωνικές διαφοροποιήσεις ή συναπτικές δοκιμασίες.²⁶⁹ Παρόλο που δημιουργήθηκαν από μία έως τρεις γραμμές hiPSC από καθένα από τους πέντε μάρτυρες και τέσσερις ασθενείς με σχιζοφρένεια, γενικά χρησιμοποιήθηκαν δύο ή

τρεις νευρωνικές προγονικές κυτταρικές σειρές που προέρχονται από μία γραμμή hiPSC ανά άτομο στις περισσότερες νευρωνικές δοκιμασίες²⁷⁶.

Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη ψυχιατρικής νόσου δεν μπόρεσε να συγκρίνει τη συναπτική ωρίμανση ή / και τη λειτουργία των νευρωνικών διαφοροποιήσεων από τρεις γραμμές hiPSC για κάθε άτομο. Αν και αυτές οι συγκρίσεις είναι εξαιρετικά πολύπλοκες, θα καταδείξουν τελικά την κυρίαρχη πηγή μεταβλητότητας σε πειράματα hiPSC. Για την παραγωγή σημαντικών δεδομένων, κάθε πείραμα hiPSC θα πρέπει ιδανικά να συγκρίνει πολλαπλές νευρωνικές διαφοροποιήσεις από πολλαπλές ανεξάρτητες γραμμές hiPSC από πολλούς ασθενείς. Ωστόσο, λόγω ζητημάτων κόστους και χρόνου, ιδιαίτερα κατά το χαρακτηρισμό της συναπτικής ωρίμανσης και της λειτουργίας, δεν είναι ακόμη εφικτό να ολοκληρωθούν τόσο μεγάλα πειράματα. Η ανάπτυξη πιο επεκτάσιμων δοκιμασιών θα είναι απαραίτητη για την προώθηση αυτού του τομέα. Μελέτες που βασίζονται στα hiPSC δεν θα αντικαταστήσουν τη μαγνητική τομογραφία, τη μεταθανάτια και γενετική μελέτη ψυχιατρικών διαταραχών. Αντίθετα, προτείνεται ως ένα νέο εργαλείο που θα παρέχει συμπληρωματικές προσεγγίσεις και πληροφορίες για τη μελέτη ενός ευρέος φάσματος σύνθετων γενετικών διαταραχών.²⁷¹

ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ ΤΩΝ iPSC's ΜΕΛΕΤΩΝ

Ενώ πολλοί από τους φαινότυπους που παρατηρήθηκαν σε μελέτες iPSC συνάδουν με τις μελέτες και τις απεικονίσεις του εγκεφάλου θανόντων ασθενών,³⁰⁰⁻³⁰³ τα κύτταρα που προέρχονται από ασθενείς με ορισμένες μορφές ASD συχνά εμφανίζουν διαφορετικό φαινότυπο από ότι προβλεπόταν. Αν και διερευνούνται οι λόγοι για αυτές τις ασυμφωνίες, απεικονίζουν μερικούς από τους πιθανούς περιορισμούς της μελέτης των iPSCs και των συνακόλουθων νευρωνικών καλλιιεργειών ως εργαλείο για τη μελέτη των ψυχιατρικών παθήσεων. Για παράδειγμα, οι νευρώνες που παράγονται από iPSCs αναπτύσσονται σε περιβάλλον *in vitro* χωρίς τα σύνθετα αναπτυξιακά στοιχεία που υπάρχουν *in vivo*. Επομένως, ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν με ακρίβεια τους τύπους δικτύων που σχηματίζονται ενδογενώς.

Επιπλέον, η περιορισμένη ικανότητα χαρτογράφησης της νευρωνικής ανάπτυξης πέραν αυτής που παρατηρήθηκε νωρίς στην ανάπτυξη του εμβρύου περιορίζει την ικανότητά μας να μελετάμε τις αλλαγές που σχετίζονται με κρίσιμα μεταγενέστερα σημεία σε κάθε πάθηση. Η τρέχουσα έρευνα στον τομέα αυτό προσπαθεί να ξεπεράσει αυτούς τους περιορισμούς και να προωθήσει τη χρήση των iPSCs για να κατανοήσει πώς ο γενετικός κίνδυνος οδηγεί σε φυσιολογικές διαφορές που μετατρέπονται σε συμπεριφορικές εκδηλώσεις ψυχιατρικών διαταραχών. Όπως αναφέρθηκε, η ικανότητα καλλιέργειας iPSC νευρώνων σε τρισδιάστατες οργανοειδείς δομές είναι μια σημαντική πρόοδος στο πεδίο.³⁰⁴ Ενώ η σχέση μεταξύ

αυτών των δομών και του αναπτυσσόμενου ανθρώπινου εγκεφάλου εξακολουθεί να διευκρινίζεται, τα οργανοειδή δίνουν την ευκαιρία για παρακολούθηση της νευρωνικής μετανάστευσης και ανάπτυξης σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία. Επιπρόσθετα, ο εντοπισμός επιπλέον γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που απαιτούνται για την κάλυψη του ορίου εκδήλωσης της νόσου είναι ακόμη άγνωστος.

Οι απαντήσεις σε αυτούς τους τύπους ερωτήσεων με τα iPSC ενδέχεται να απαιτούν *in vivo* ρύθμιση με σύνθετους παράγοντες σηματοδότησης. Ενώ τα ανθρώπινα NPC έχουν μεταμοσχευθεί σε εγκεφάλους τρωκτικών και μελετώνται ως πιθανή θεραπεία για τον νευροεκφυλισμό, αρκετές προκλήσεις παραμένουν για την αποσαφήνιση σχετικών αναπτυξιακών ιδιοτήτων των μεταμοσχευμένων NPC και για την εξασφάλιση της ενσωμάτωσης των κατάλληλων τύπων κυττάρων στα υπάρχοντα νευρωνικά δίκτυα με λειτουργικό και προβλέψιμο τρόπο.²⁷²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray CJ, Barber RM, Foreman KJ, Abbasoglu Ozgoren A, GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990–2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; 386: 2145–2191.
2. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310: 591–608.
3. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 382: 1575–1586.
4. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 171–178.
5. Soni A. The Five Most Costly Conditions, 1996 and 2006: Estimates for the US Civilian Noninstitutionalized Population. Statistical Brief# 248. Agency for Healthcare Research and Quality: Rockville, MD, USA, 2009.
6. Kessler RC, Heeringa S, Lakoma MD, Petukhova M, Rupp AE, Schoenbaum M et al. Individual and societal effects of mental disorders on earnings in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 703–711.

7. Psychiatrists and nurses (per 100 000 population) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 16 February 2017]. Available from: http://www.who.int/gho/mental_health/human_resources/psychiatrists_nurses/en/.
8. WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 16 February 2017]. Available from: http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/.
9. Lund C, Tomlinson M, De Silva M, Fekadu A, Shidhaye R, Jordans M et al. PRIME: a programme to reduce the treatment gap for mental disorders in five low-and middle-income countries. *PLoS Med* 2012; 9: e1001359.
10. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994; 264: 1733–1739.
11. McGuffin P, Rijdsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 497–502.
12. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1187–1192.
13. Locatelli I, Lichtenstein P, Yashin AI. The heritability of breast cancer: a Bayesian correlated frailty model applied to Swedish twins data. *Twin Res* 2004; 7: 182–191.
14. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.

15. Hunt SC, Hasstedt SJ, Kuida H, Stults BM, Hopkins PN, Williams RR. Genetic heritability and common environmental components of resting and stressed blood pressures, lipids, and body mass index in Utah pedigrees and twins. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 625–638.
16. Gratten J, Wray NR, Keller MC, Visscher PM. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2014; 17: 782–790.
17. Lombardi LM, Baker SA, Zoghbi HY. MECP2 disorders: from the clinic to mice and back. *J Clin Invest* 2015; 125: 2914–2923.
18. MA Soliman, F Aboharb, N Zeltner, L Studer. Pluripotent stem cells in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry* 2017; 22: 1241–1249.
19. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M: Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012, 13:537-551.
20. Geschwind DH: Advances in autism. *Annu Rev Med* 2009, 60:367-380.
21. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA: Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005, 10:79-104.
22. Al-Harbi KS: Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012, 6:369-388.
23. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ταξινόμηση ICD-10 Ψυχικών Διαταραχών και Διαταραχών της Συμπεριφοράς. Αθήνα, ΒΗΤΑ, 1992. Σελίδες 106-107, 143-144.
24. <https://mediteam.gr/διπολική-διαταραχή/> Πρόσβαση: 9/3/2021

25. American Psychiatric Association (2013). «Autism Spectrum Disorder. 299.00 (F84.0)». Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. Σελίδες 50–59.
26. Comer RJ (2016). Fundamentals of Abnormal Psychology. New York: Worth /Macmillan Learning. σελ. 457.
27. «Autism Spectrum Disorder». NIMH. Οκτωβρίου 2016.
28. «Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder». Expert Opinion on Pharmacotherapy 17 (7): 937–52. 2016.
29. «Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015». Lancet 388 (10053): 1545–1602. October 2016.
30. https://el.wikipedia.org/wiki/Φάσμα_του_αυτισμού. Πρόσβαση: 6/3/2021
31. <https://www.noesi.gr/book/syndrome/phelan-mcdermid>. Πρόσβαση: 6/3/2021
32. <http://www.iatrikigenetiki.med.uoa.gr/e3etaseis-nosimata/elegxos-xrwmoswmi-kwn-anwmaliwn/syndromo-ey8raystoy-x>. Πρόσβαση: 6/3/2020
33. https://en.wikipedia.org/wiki/Timothy_syndrome Πρόσβαση: 6/3/2021
34. Marks M, Whisler S, Clericuzio C, Keating M (1995). "A new form of long QT syndrome associated with syndactyly". J Am Coll Cardiol. 25 (1): 59–64.
35. Marks M, Trippel D, Keating M (1995). "Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females". Am J Cardiol. 76 (10): 744–745.
36. Splawski I, Timothy K, Sharpe L, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz P, Joseph R, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori S, Sanguinetti

- M, Keating M (2004). "Ca(V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism". *Cell*. 119 (1): 19–31.
37. Splawski I, Timothy K, Decher N, Kumar P, Sachse F, Beggs A, Sanguinetti M, Keating M (2005). "Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations". *Proc Natl Acad Sci USA*. 102 (23): 8089–8096.
38. Ratajczak MZ, Kucharska-Mazur J, Samochowiec J. Stem cell research and its growing impact on contemporary psychiatry. *Psychiatr Pol*. 2014; 48(6):1073–1085.
39. Tachibana M, Amato P, Sparman M, Gutierrez NM, Tippner-Hedges R, Ma H, Kang E, Fulati A, Lee HS, Sritanandomchai H, Masterson K, Larson J, Eaton D, Sadler-Fredd K, Battaglia D, Lee D, Wu D, Jensen J, Patton P, Gokhale S, Stouffer RL, Wolf D, Mitalipov S. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell*. 2013; 153(6):1228–38.
40. Cunningham JJ, Ulbright TM, Pera MF, Looijenga LH. Lessons from human teratomas to guide development of safe stem cell therapies. *Nat Biotechnol*. 2012; 30(9):849–57.
41. Ratajczak MZ, Ratajczak D, Pedziwiatr D. Extracellular Microvesicles (ExMVs) in Cell to Cell Communication: A Role of Telocytes. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 913:41–49.
42. Ratajczak MZ, Ratajczak D, Pedziwiatr D. Extracellular Microvesicles (ExMVs) in Cell to Cell Communication: A Role of Telocytes. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 913:41–49.

43. Kramer AS, Harvey AR, Plant GW, Hodgetts SI. Systematic review of induced pluripotent stem cell technology as a potential clinical therapy for spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2013; 22(4):571– 617.
44. Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Kucia M, Poniewierska A, Suszynska M, Ratajczak J. Pluripotent and multipotent stem cells in adult tissues. *Adv Med Sci*. 2012; 57(1):1–17.
45. Sanganalmath SK, Bolli R. Cell therapy for heart failure: a comprehensive overview of experimental and clinical studies, current challenges, and future directions. *Circ Res*. 2013; 113(6):810–34.
46. McHugh PR. Zygote and “clonote”--the ethical use of embryonic stem cells. *N Engl J Med*. 2004; 351(3):209–11.
47. Ratajczak MZ, Jadczyk T, Pędziwiatr D, Wojakowski W. New advances in stem cell research: practical implications for regenerative medicine. *Pol Arch Med Wewn*. 2014; 124(7–8):417–26.
48. Friedenstein Aj, Gorskaja Jf And Kulagina Nn. 1976. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 4: 267-274.
49. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D And Horwitz E. 2006. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 8: 315-317.
50. Pittenger Mf, Mackay Am, Beck Sc, Jaiswal Rk, Douglas R, Mosca Jd, Moorman Ma, Simonetti Dw, Craig S And Marshak Dr. 1999. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284: 143-147.

51. Dezawa M Et Al. 2004. Specific induction of neuronal cells from bone marrow stromal cells and application for autologous transplantation. *J Clin Invest* 113:12 1701- 1710.
52. Hermann A Et Al. 2004. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. *J Cell Sci* 117: 4411-4422.
53. Perrier Al, Tabar V, Barberi T, Rubio Me, Bruses J, Topf N, Harrison NI And Studer L. 2004. Derivation of midbrain dopamine neurons from human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12543-12548.
54. Sato Y Et Al. 2005. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood* 106: 756-763.
55. Campagnoli C, Roberts Ia, Kumar S, Bennett Pr, Bellantuono I And Fisk Nm. 2001. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human firsttrimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood* 98: 2396-2402.
56. Da Silva Meirelles L, Chagastelles Pc And Nardi Nb. 2006. Mesenchymal stem cells reside in virtually all postnatal organs and tissues. *J Cell Sci* 119: 2204-2213.
57. Erices A, Conget P And Minguell Jj. 2000. Mesenchymal progenitor cells in human umbilical cord blood. *Br J Haematol* 109: 235-242.
58. Lee Ok, Kuo Tk, Chen Wm, Lee Kd, Hsieh SI And Chen Th. 2004. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. *Blood* 103: 1669-1675.

59. Drela K, Siedlecka P, Sarnowska A And Domanskajanik K. 2013. Human mesenchymal stem cells in the treatment of neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 73: 38-56.
60. Ezquer Fe, Ezquer Me, Parrau Db, Carpio D, Yanez Aj And Conget Pa. 2008. Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 631-640.
61. Honma T, Honmou O, Iihoshi S, Harada K, Houkin K, Hamada H And Kocsis Jd. 2006. Intravenous infusion of immortalized human mesenchymal stem cells protects against injury in a cerebral ischemia model in adult rat. *Exp Neurol* 199: 56-66.
62. Horwitz Em Et Al. 1999. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med* 5: 309-313.
63. Phinney Dg And Prockop Dj. 2007. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair current views. *Stem Cells* 25: 2896-2902.
64. Sohni A And Verfaillie Cm. 2013. Mesenchymal Stem Cells Migration Homing and Tracking. *Stem Cells Int* 2013: 130763.
65. Bond AM, G-L Ming and H Song (2015). Adult mammalian neural stem cells and neurogenesis: five decades later. *Cell Stem Cell* 17: 385–395.
66. Lin R and L Iacovitti (2015). Classic and novel stem cell niches in brain homeostasis and repair. *Brain Res* 1628: 327–342.

67. Sorrells SF, MF Paredes, D Velmeshev, V Herranz-Pérez, K Sandoval, S Mayer, EF Chang, R Insausti, AR Kriegstein, JL Rubenstein, J Manuel Garcia-Verdugo, EJ Huang and A Alvarez-Buylla (2019). Immature excitatory neurons develop during adolescence in the human amygdala. *Nat Commun* 10: 2748.
68. Cheng M-F (2013). Hypothalamic neurogenesis in the adult brain. *Front Neuroendocrinol* 34: 167–178.
69. Morizur L, A Chicheportiche, LR Gauthier, M Daynac, FD Boussin and MA Mouthon (2018). Distinct Molecular Signatures of Quiescent and Activated Adult Neural Stem Cells Reveal Specific Interactions with Their Microenvironment. *Stem Cell Reports* 11: 565–577.
70. Ming G and H Song (2005). Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 28: 223–250.
71. Armada-Moreira A, FF Ribeiro, AM Sebastião and S Xapelli (2015). Neuroinflammatory modulators of oligodendrogenesis. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2: 263–273.
72. Kanski R, ME Van Strien, P Van Tijn and EM Hol (2014). A star is born: New insights into the mechanism of astrogenesis. *Cell Mol Life Sci* 71: 433–447.
73. Aimone JB, Y Li, SW Lee, GD Clemenson, W Deng and FH Gage (2014). Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev* 94: 991–1026.
74. Braun SMG and S Jessberger (2014). Adult neurogenesis: mechanisms and functional significance. *Development* 141: 1983–1986.

75. Rui S. Rodrigues, Sara L. Paulo, João B. Moreira, Sara R. Tanqueiro, Ana M. Sebastião, Maria J. Diógenes, Sara Xapelli. (2020). Adult neural stem cells as promising targets in psychiatric disorders. *Stem Cells and Development*
76. Blasco M, Serrano M, Fernandez-Capetillo O. Genomic instability in iPSCs: time for a break. *EMBO J.* 2011; 30(6):991–993.
77. Yoshihara M, Hayashizaki Y, Murakawa Y. Genomic Instability of iPSCs: Challenges Towards Their Clinical Applications. *Stem Cell Rev.* 2016; doi: 10.1007/s12015-016-9680-6.
78. Zhang Z, Huang B, Gao F, Zhang R. Impact of immune response on the use of iPSCs in disease modeling. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2015; 10(3):236–44.
79. Menon S, Shailendra S, Renda A, Longaker M, Quarto N. An Overview of Direct Somatic Reprogramming: The Ins and Outs of iPSCs. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(1):141.
80. Woodard LE, Wilson MH. PiggyBac-ing models and new therapeutic strategies. *Trends Biotechnol.* 2015; 33:525–533.
81. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh Y, HLi H, Lau F, Ebina W, Mandal PK, Smith ZD, Meissner A, Daley GQ, Brack AS, Collins JJ, Cowan C, Schlaeger TM, Rossi DJ. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. *Cell Stem Cell.* 2010; 7(5):618–30.
82. Li Y, Zhang Q, Yin X, Yang W, Du Y, Hou P, Ge J, Liu C, Zhang W, Zhang X, Wu Y, Li H, Liu K, Wu C, Song Z, Zhao Y, Shi Y, Deng H. Generation of iPSCs from mouse fibroblasts with a single gene, Oct4, and small molecules. *Cell Res.* 2011; 21(1):196–204.

83. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006; 126:663–676.
84. Kiuru M, Boyer JL, O'Connor TP, Crystal RG. Genetic control of wayward pluripotent stem cells and their progeny after transplantation. *Cell Stem Cell*. 2009; 4(4):289–300.
85. Fujimori K, Tezuka T, Ishiura H, Mitsui J, Doi K, Yoshimura J, Tada H, Matsumoto T, Isoda M, Hashimoto R, Hattori N, Takahashi T, Morishita S, Tsuji S, Akamatsu W, Okano H. Modeling neurological diseases with induced pluripotent cells reprogrammed from immortalized lymphoblastoid cell lines. *Mol Brain*. 2016; 9:88.
86. Fusaki N, Ban H, Nishiyama A, Saeki K, Hasegawa M. Efficient induction of transgene-free human pluripotent stem cells using a vector based on Sendai virus, an RNA virus that does not integrate into the host genome. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009; 85(8):348–62.
87. Mariusz Z. Ratajczak, Andrzej K. Ciechanowicz, Jolanta Kucharska-Mazur, and Jerzy Samochowiec. 2018. Stem cells and their potential clinical applications in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 80(Pt A): 3–9.
88. Asevedo E Et Al. 2013. Impact Of Peripheral Levels Of Chemokines, Bdnf And Oxidative Markers On Cognition In Individuals With Schizophrenia. *J Psychiatr Res* 7: 1376-1382.
89. Kapczinski F Et Al. 2011. Peripheral Biomarkers And Illness Activity In Bipolar Disorder. *J Psychiatr Res* 45: 156-161.

90. Kunz M Et Al. 2011. Serum Levels Of Il-6, Il-10 And Tnfalpha In Patients With Bipolar Disorder And Schizophrenia: Differences In Pro- And Anti-inflammatory Balance. *Rev Bras Psiquiatr* 33: 268-74.
91. Patas K, Penninx Bw, Bus Ba, Vogelzangs N, Molendijk Ml, Elzinga Bm, Bosker Fj And Oude Voshaar Rc. 2013. Association between serum brain-derived neurotrophic factor and plasma interleukin-6 in major depressive disorder with melancholic features. *Brain Behav Immun* 36: 71-79.
92. Caletti E Et Al. 2013. Neuropsychology, Social Cognition And Global Functioning Among Bipolar, Schizophrenic Patients And Healthy Controls: Preliminary Data. *Front Hum Neurosci* 7: 661.
93. Dranovsky A And Hen R. 2006. Hippocampal Neurogenesis: Regulation By Stress And Antidepressants. *Biol Psychiatry* 59: 1136-1143.
94. Thomas Rm, Hotsenpiller G And Peterson Da. 2007. Acute Psychosocial Stress Reduces Cell Survival In Adult Hippocampal Neurogenesis Without Altering Proliferation. *J Neurosci* 27: 2734-2743.
95. Torrent C Et Al. 2010. Long-term Outcome Of Cognitive Impairment In Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 73: E899-905.
96. Trivedi Mh And Greer Tl. 2013. Cognitive Dysfunction In Unipolar Depression: Implications For Treatment. *J Affect Disord* 152: 19-27.
97. Gabriela D. Colpo , Bruna M. Ascoli, Bianca Wollenhaupt-aguiar, Bianca Pfaffenseller, Emily G. Silva, Elizabeth O. Cirne-lima , João Quevedo, Flávio Kapczinski, Adriane R. Rosa. 2015. Mesenchymal Stem Cells For The Treatment Of Neurodegenerative And Psychiatric Disorders. *An Acad Bras Cienc*: 87

98. Crigler L, Robey Rc, Asawachaicharn A, Gaupp D And Phinney Dg. 2006. Human Mesenchymal Stem Cell Subpopulations Express A Variety Of Neuro-regulatory Molecules And Promote Neuronal Cell Survival And Neuritogenesis. *Exp Neurol* 198: 54-64.
99. Yoo Sw, Kim Ss, Lee Sy, Lee Hs, Kim Hs, Lee Yd And Suhkim H. 2008. Mesenchymal Stem Cells Promote Proliferation Of Endogenous Neural Stem Cells And Survival Of Newborn Cells In A Rat Stroke Model. *Exp Mol Med* 40: 387-397.
100. Tfilin M, Sudai E, Merenlender A, Gispan I, Yadid G And Turgeman G. 2010. Mesenchymal Stem Cells Increase Hippocampal Neurogenesis And Counteract Depressive-like Behavior. *Mol Psychiatry* 15: 1164-1175.
101. Coquery N, Blesch A, Stroh A, Fernandez-klett F, Klein J, Winter C And Priller J. 2012. Intrahippocampal Transplantation Of Mesenchymal Stromal Cells Promotes Neuroplasticity. *Cytotherapy* 14: 1041-1053.
102. James SL, D Abate, KH Abate, SM Abay, C Abbafati, N Abbasi, H Abbastabar, F AbdAllah, J Abdela, A Abdelalim, I Abdollahpour, RS Abdulkader, Z Abebe, SF Abera, OZ Abil, HN Abraha, LJ Abu-Raddad, NME Abu-Rmeileh, MMK Accrombessi, D Acharya, P Acharya, IN Ackerman, AA Adamu, OM Adebayo, V Adekanmbi, OO Adetokunboh, MG Adib, JC Adsuar, KA Afanvi, M Afarideh, A Afshin, G Agarwal, KM Agesa, R Aggarwal, SA Aghayan, S Agrawal, A Ahmadi, M Ahmadi, H Ahmadieh, MB Ahmed, AN Aichour, I Aichour, MTE Aichour, T Akinyemiju, N Akseer, Z Al-Aly, A Al-Eyadhy, HM Al-Mekhlafi, RM Al-Raddadi, F Alahdab, et al. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for

- 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 392: 1789–1858.
103. Kang E, Z Wen, H Song, KM Christian and GL Ming (2016). Adult neurogenesis and psychiatric disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 8:.
104. Rui S. Rodrigues, Sara L. Paulo, João B. Moreira, Sara R. Tanqueiro, Ana M. Sebastião, Maria J. Diógenes, Sara Xapelli. Adult neural stem cells as promising targets in psychiatric disorders. 2020. *Stem Cells and Development Perspective Special Issue Stem Cells, Addiction, & Psychiatric Illness.*: 10.1089
105. Faedda, G.L., Serra, G., Marangoni, C., Salvatore, P., Sani, G., Vázquez, G.H., Tondo, L.,
106. Gibson, G., 2010. Hints of hidden heritability in GWAS. *Nat. Genet.* 42, 558–560.
107. McDonald, C., 2015. Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 445–457.
108. McGuffin, P., Rijdsdijk, F., Andrew, M., Sham, P., Katz, R., Cardno, A., 2003. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 497–502.
109. McNamara, R.K., Nandagopal, J.J., Strakowski, S.M., DelBello, M.P., 2010. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model. *CNS Drugs* 24, 983–996.
110. O'Shea, K.S., McInnis, M.G., 2016. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. *Mol. Cell. Neurosci.* 73, 63–83.

111. Schloesser, R.J., Chen, G., Manji, H.K., 2007. Neurogenesis and neuroenhancement in the
112. Benedetti, F., Poletti, S., Hoogenboezem, T.A., Locatelli, C., Ambrée, O., de Wit, H., Wijkhuijs, A.J., Mazza, E., Bulgarelli, C., Vai, B., Colombo, C., Smeraldi, E., Arolt, V., Drexhage, H.A., 2016. Stem Cell Factor (SCF) is a putative biomarker of antidepressant response. *J. NeuroImmune Pharmacol.* 11, 248–258.
113. Xu, W., Cohen-Woods, S., Chen, Q., Noor, A., Knight, J., Hosang, G., Parikh, S.V., De Luca, V., Tozzi, F., Muglia, P., Forte, J., McQuillin, A., Hu, P., Gurling, H.M., Kennedy, J.L., McGuffin, P., Farmer, A., Strauss, J., Vincent, J.B., 2014. Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1. *BMC Med. Genet.* 4, 15-2.
114. Harada, J., Foley, M., Moskowitz, M.A., Waeber, C., 2004. Sphingosine-1-phosphate induces proliferation and morphological changes of neural progenitor cells. *J. Neurochem.* 88, 1026–1039. Hoodin, F., Uberti, J.P., Lynch, T.J., Steele, P., Ratanatharathorn, V., 2006. Do negative or positive emotions differentially impact mortality after adult stem cell transplant? *Bone Marrow Transplant.* 38, 255–264.
115. Hurst, J.H., Mumaw, J., Machacek, D.W., Sturkie, C., Callihan, P., Stice, S.L., Hooks, S.B., 2008. Human neural progenitors express functional lysophospholipid receptors that regulate cell growth and morphology. *BMC Neurosci.* 9, 118.

116. Viswanath, B., Jose, S.P., Squassina, A., Thirthalli, J., Purushottam, M., Mukherjee, O., Vladimirov, V., Patrinos, G.P., Del Zompo, M., Jain, S., 2015. Cellular models to study bipolar disorder: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 184, 36–50.
117. Ferensztajn-Rochowiak, E., Kucharska-Mazur, J., Samochowiec, J., Ratajczak, M.Z., Michalak, M., Rybakowski, J.K., 2016. The effect of long-term lithium treatment of bipolar disorder on stem cells circulating in peripheral blood. *World J. Biol. Psychiatry* 13, 1–25 (Epub ahead of print).
118. Rubio-Perez, J.M., Morillas-Ruiz, J.M., 2012. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *ScientificWorldJournal* 2012, 756357. [http:// dx.doi.org/10.1100/2012/756357](http://dx.doi.org/10.1100/2012/756357).
119. Panaro, M.A., Cianciulli, A., 2012. Current opinions and perspectives on the role of immune system in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 200–208.
120. Jolanta Kucharska-Mazura, Marcin Jabłońska, Błażej Misiakb, Dorota Frydeckac, Janusz Rybakowski, Mariusz Z. Ratajczake, Jerzy Samochowiec. 2018. Adult stem cells in psychiatric disorders – New discoveries in peripheral blood. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* 80: 23-27
121. Hayashi Y, H Jinnou, K Sawamoto and S Hitoshi (2018). Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases. *J Neurochem* 147: 584–594.
122. 205. O'Donovan MC and MJ Owen (2016). The implications of the shared genetics of psychiatric disorders. *Nat Med* 22: 1214–1219.

123. Moon AL, N Haan, LS Wilkinson, KL Thomas and J Hall (2018). CACNA1C: Association with psychiatric disorders, behavior, and neurogenesis. *Schizophr Bull* 44: 958–965.
124. Temme SJ, RZ Bell, GL Fisher and GG Murphy (2016). Deletion of the mouse homolog of CACNA1C disrupts discrete forms of hippocampal-dependent memory and neurogenesis within the dentate gyrus. *ENeuro* 3:.
125. Völkening B, K Schönig, G Kronenberg, D Bartsch and T Weber (2017). Deletion of psychiatric risk gene *Cacna1c* impairs hippocampal neurogenesis in cell-autonomous fashion. *Glia* 65: 817–827.
126. Marschallinger J, A Sah, C Schmuckermair, M Unger, P Rotheneichner, M Kharitonova, A Waclawiczek, P Gerner, H Jaksch-Bogensperger, S Berger, J Striessnig, N Singewald, S Couillard-Despres and L Aigner (2015). The L-type calcium channel Cav1.3 is required for proper hippocampal neurogenesis and cognitive functions. *Cell Calcium* 58: 606–616.
127. Yu Z, D Lin, Y Zhong, B Luo, S Liu, E Fei, X Lai, S Zou and S Wang (2019). Transmembrane protein 108 involves in adult neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus. *Cell Biosci* 9: 9.
128. Murai K, Q Qu, GQ Sun, P Ye, W Li, G Asuelime, E Sun, GE Tsai and Y Shi (2014). Nuclear receptor TLX stimulates hippocampal neurogenesis and enhances learning and memory in a transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 9115–9120.
129. O’Leary JD, DA Kozareva, CM Hueston, OF O’Leary, JF Cryan and YM Nolan (2016). The nuclear receptor Tlx regulates motor, cognitive and

anxiety-related behaviours during adolescence and adulthood. *Behav Brain Res* 306: 36–47.

130. Nihonmatsu-Kikuchi N, R Hashimoto, S Hattori, S Matsuzaki, T Shinozaki, H Miura, S Ohota, M Tohyama, M Takeda and Y Tatebayashi (2011). Reduced rate of neural differentiation in the dentate gyrus of adult dysbindin null (sandy) mouse. *PLoS One* 6:.
131. Chandran JS, I Kazanis, SJ Clapcote, F Ogawa, JK Millar, DJ Porteous and C FrenchConstant (2014). *Disc1* Variation Leads to Specific Alterations in Adult Neurogenesis. *PLoS One* 9: e108088.
132. Hagihara H, K Takao, NM Walton, M Matsumoto and T Miyakawa (2013). Immature dentate gyrus: An endophenotype of neuropsychiatric disorders. *Neural Plast* 2013:.
133. Shingo AS and S Kito (2005). Effects of nicotine on neurogenesis and plasticity of hippocampal neurons. *J Neural Transm* 112: 1475–1478.
134. Lucassen PJ, CA Oomen, EFG Naninck, CP Fitzsimons, A-M van Dam, B Czeh and A Korosi (2015). Regulation of Adult Neurogenesis and Plasticity by (Early) Stress, Glucocorticoids, and Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7: a021303.
135. Harrison PJ, L Colbourne and CH Harrison (2018). The neuropathology of bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*.
136. Tsai SY, AG Gildengers, JL Hsu, KH Chung, PH Chen and YJ Huang (2019). Inflammation associated with volume reduction in the gray matter and hippocampus of older patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 244: 60–66.

137. Hibar DP, LT Westlye, TGM Van Erp, J Rasmussen, CD Leonardo, J Faskowitz, UK Haukvik, CB Hartberg, NT Doan, I Agartz, AM Dale, O Gruber, B Krämer, S Trost, B Liberg, C Abé, CJ Ekman, M Ingvar, M Landén, SC Fears, NB Freimer, CE Bearden, E Sprooten, DC Glahn, GD Pearlson, L Emsell, J Kenney, C Scanlon, C McDonald, DM Cannon, J Almeida, A Versace, X Caseras, NS Lawrence, ML Phillips, D Dima, G Delvecchio, S Frangou, TD Satterthwaite, D Wolf, J Houenou, C Henry, UF Malt, E BØen, T Elvs'shagen, AH Young, AJ Lloyd, GM Goodwin, CE Mackay, C Bourne, et al. (2016). Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 21: 1710–1716.
138. Kim JS, MY Chang, IT Yu, JH Kim, SH Lee, YS Lee and H Son (2004). Lithium selectively increases neuronal differentiation of hippocampal neural progenitor cells both in vitro and in vivo. *J Neurochem* 89: 324–336.
139. Higashi M, N Maruta, A Bernstein, K Ikenaka and S Hitoshi (2008). Mood Stabilizing Drugs Expand the Neural Stem Cell Pool in the Adult Brain Through Activation of Notch Signaling. *Stem Cells* 26: 1758–1767.
140. Aranarochana A, P Chaisawang, A Sirichoat, W Pannangrong, P Wigmore and JU Welbat (2019). Protective effects of melatonin against valproic acid-induced memory impairments and reductions in adult rat hippocampal neurogenesis. *Neuroscience* 406: 580–593.
141. Pezzoli S, L Emsell, SW Yip, D Dima, P Giannakopoulos, M Zarei, S Tognin, D Arnone, A James, S Haller, S Frangou, GM Goodwin, C McDonald and MJ Kempton (2018). Metaanalysis of regional white matter volume in

- bipolar disorder with replication in an independent sample using coordinates, T-maps, and individual MRI data. *Neurosci Biobehav Rev* 84: 162–170.
142. Melo MCA, RLC Abreu, VB Linhares Neto, PFC de Bruin and VMS de Bruin (2017). Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev* 34: 46–58.
143. Bellesi M, M Pfister-Genskow, S Maret, S Keles, G Tononi and C Cirelli (2013). Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *J Neurosci* 33: 14288–14300.
144. Bellesi M, JD Haswell, L De Vivo, W Marshall, PH Roseboom, G Tononi and C Cirelli (2018). Myelin modifications after chronic sleep loss in adolescent mice. *Sleep* 41:.
145. Vostrikov V and N Uranova (2011). Age-Related Increase in the Number of Oligodendrocytes Is Dysregulated in Schizophrenia and Mood Disorders. *Schizophr Res Treatment* 2011: 1–10.
146. Tkachev D, ML Mimmack, MM Ryan, M Wayland, T Freeman, PB Jones, M Starkey, MJ Webster, RH Yolken and S Bahn (2003). Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 362: 798–805.
147. Orre K, M Wennström and A Tingström (2009). Chronic lithium treatment decreases NG2 cell proliferation in rat dentate hilus, amygdala and corpus callosum. *Prog NeuroPsychopharmacology Biol Psychiatry* 33: 503–510.
148. Fang F, H Zhang, Y Zhang, H Xu, Q Huang, A Adilijiang, J Wang, Z Zhang, D Zhang, Q Tan, J He, L Kong, Y Liu and XM Li (2013). Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life Sci* 93: 429–434.

149. Birey F, M Kloc, M Chavali, I Hussein, M Wilson, DJ Christoffel, T Chen, MA Frohman, JK Robinson, SJ Russo, A Maffei and A Aguirre (2015). Genetic and Stress-Induced Loss of NG2 Glia Triggers Emergence of Depressive-like Behaviors through Reduced Secretion of FGF2. *Neuron* 88: 941–956.
150. Weinberger, D.R., Sim, R.B., 2008. The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect.* 21, 200–210. McDonald, C., 2015. Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 445–457.
151. Mura, G., Petretto, D.R., Bhat, K.M., Carta, M.G., 2012. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health* 8, 52–66.
152. Schurov, I.L., Handford, E.J., Brandon, N.J., Whiting, P.J., 2004. Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol. Psychiatry* 9, 1100–1110.
153. Schumacher, J., Laje, G., Abou Jamra, R., Becker, T., Mühleisen, T.W., Vasilescu, C., Mattheisen, M., Herms, S., Hoffmann, P., Hillmer, A.M., Georgi, A., Herold, C., Schulze, T.G., Propping, P., Rietschel, M., McMahon, F.J., Nöthen, M.M., Cichon, S., 2009. The DISC locus and schizophrenia: evidence from an association study in a central European sample and from a meta-analysis across different European populations. *Hum. Mol. Genet.* 18, 2719–2727.

154. Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., Lesch, K.P., 2006. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol. Psychiatry* 11, 514–522.
155. Kodama, M., Fujioka, T., Duman, R.S., 2004. Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol. Psychiatry* 56, 570–580.
156. Nasrallah, H.A., Hopkins, T., Pixley, S.K., 2010. Differential effects of antipsychotic and antidepressant drugs on neurogenic regions in rats. *Brain Res.* 1354, 23–29.
157. Brennand, K., Wright, R., Mei, A., McHenry, L., Lisuk, D., Grasmick, J.M., Silberman, P., Silberman, G., Jappelli, R., Gage, F.H., 2014. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep.* 27, 295–310.
158. Matigian, N., Abrahamsen, G., Sutharsan, R., Cook, A.L., Vitale, A.M., Nouwens, A., Bellette, B., An, J., Anderson, M., Beckhouse, A.G., Bennebroek, M., Cecil, R., Chalk, A.M., Cochrane, J., Fan, Y., Féron, F., McCurdy, R., McGrath, J.J., Murrell, W., Perry, C., Raju, J., Ravishankar, S., Silburn, P.A., Sutherland, G.T., Mahler, S., Mellick, G.D., Wood, S.A., Sue, C.M., Wells, C.A., Mackay-Sim, A., 2010. Disease-specific, neurosphere-derived cells as models for brain disorders. *Dis. Model. Mech.* 3, 785–798.
159. Yamamori, H., Hashimoto, R., Verrall, L., Yasuda, Y., Ohi, K., Fukumoto, M., UmedaYano, S., Ito, A., Takeda, M., 2011. Dysbindin-1 and NRG-1 gene

- expression in immortalized lymphocytes from patients with schizophrenia. *J. Hum. Genet.* 56, 478–483.
160. Maeda, K., Nwulia, E., Chang, J., Balkissoon, R., Ishizuka, K., Chen, H., Zandi, P., McInnis, M.G., Sawa, A., 2006. Differential expression of disrupted-in-schizophrenia (DISC1) in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry* 60, 929–935.
161. Matigian, N., Abrahamsen, G., Sutharsan, R., Cook, A.L., Vitale, A.M., Nouwens, A., Bellette, B., An, J., Anderson, M., Beckhouse, A.G., Bennebroek, M., Cecil, R., Chalk, A.M., Cochrane, J., Fan, Y., Féron, F., McCurdy, R., McGrath, J.J., Murrell, W., Perry, C., Raju, J., Ravishankar, S., Silburn, P.A., Sutherland, G.T., Mahler, S., Mellick, G.D., Wood, S.A., Sue, C.M., Wells, C.A., Mackay-Sim, A., 2010. Disease-specific, neurosphere-derived cells as models for brain disorders. *Dis. Model. Mech.* 3, 785–798.
162. Kristen J., Brennand, K.J., Gage, F.H., 2012. Modeling psychiatric disorders through reprogramming. *Dis. Model. Mech.* 5, 26–32.
163. Yu, D.X., Di Giorgio, F.P., Yao, J., Marchetto, M.C., Brennand, K., Wright, R., Mei, A., McHenry, L., Lisuk, D., Grasmick, J.M., Silberman, P., Silberman, G., Jappelli, R., Gage, F.H., 2014. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Rep.* 27, 295–310.
164. Zuba-Surma, E.K., Kucia, M., Wu, W., Klich, I., Lillard Jr., J.W., Ratajczak, J., Ratajczak, M.Z., 2008. Very small embryonic-like stem cells are present in adult murine organs: ImageStream-based morphological analysis and distribution studies. *Cytometry A* 73A, 1116–1127.

165. Lettiero, B., Andersen, A.J., Hunter, A.C., Moghimi, S.M., 2012. Complement system and the brain: Selected pathologies and avenues toward engineering of neurological nanomedicines. *J. Control Release* 161, 283–289.
166. Mayilyan, K.R., Weinberger, D.R., Sim, R.B., 2008. The complement system in schizophrenia. *Drug News Perspect.* 21, 200–210. McDonald, C., 2015. Brain structural effects of psychopharmacological treatment in bipolar disorder. *Curr. Neuropharmacol.* 13, 445–457.
167. Bhattacharyya, B.J., Banisadr, G., Jung, H., Ren, D., Cronshaw, D.G., Zou, Y., Miller, R.J., 2008. The chemokine stromal cell-derived factor-1 regulates GABAergic inputs to neural progenitors in the postnatal dentate gyrus. *J. Neurosci.* 28, 6720–6730.
168. Kucharska-Mazur, J., Tarnowski, M., Dołęgowska, B., Budkowska, M., Pędziwiatr, D., Jabłoński, M., Pełka-Wysiecka, J., Kazimierczak, A., Ratajczak, M.Z., Samochowiec, J., 2014. Novel evidence for enhanced stem cell trafficking in antipsychotic-naïve subjects during their first psychotic episode. *J. Psychiatr. Res.* 49, 18–24.
169. Zaidel DW, MM Esiri and PJ Harrison (1997). Size, Shape, and Orientation of Neurons in the Left and Right Hippocampus: Investigation of Normal Asymmetries and Alterations in Schizophrenia.
170. Glantz LA and DA Lewis (2000). Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57:.
171. Mizutani R, R Saiga, A Takeuchi, K Uesugi, Y Terada, Y Suzuki, V De Andrade, F De Carlo, S Takekoshi, C Inomoto, N Nakamura, I Kushima, S

- Iritani, N Ozaki, S Ide, K Ikeda, K Oshima, M Itokawa and M Arai (2019). Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 9:.
172. Catts VS, SJ Fung, LE Long, D Joshi, A Vercammen, KM Allen, SG Fillman, DA Rothmond, D Sinclair, Y Tiwari, SY Tsai, TW Weickert and CS Weickert (2013). Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. *Front Cell Neurosci* 7:.
173. Iannitelli A, A Quartini, P Tirassa and G Bersani (2017). Schizophrenia and neurogenesis: A stem cell approach. *Neurosci Biobehav Rev* 80: 414–442.
174. Haukvik UK, LT Westlye, L Mørch-Johnsen, KN Jørgensen, EH Lange, AM Dale, I Melle, OA Andreassen and I Agartz (2015). In vivo hippocampal subfield volumes in schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 77: 581–588.
175. Yamasaki N, M Maekawa, K Kobayashi, Y Kajii, J Maeda, M Soma, K Takao, K Tanda, K Ohira, K Toyama, K Kanzaki, K Fukunaga, Y Sudo, H Ichinose, M Ikeda, N Iwata, N Ozaki, H Suzuki, M Higuchi, T Suhara, S Yuasa and T Miyakawa (2008). Alpha-CaMKII deficiency causes immature dentate gyrus, a novel candidate endophenotype of psychiatric disorders. *Mol Brain* 1: 6.
176. Walton NM, Y Zhou, JH Kogan, R Shin, M Webster, AK Gross, CL Heusner, Q Chen, S Miyake, K Tajinda, K Tamura, T Miyakawa and M Matsumoto (2012). Detection of an immature dentate gyrus feature in human schizophrenia/bipolar patients. *Transl Psychiatry* 2:.

177. Ohira K, K Kobayashi, K Toyama, HK Nakamura, H Shoji, K Takao, R Takeuchi, S Yamaguchi, M Kataoka, S Otsuka, M Takahashi and T Miyakawa (2013). Synaptosomal-associated protein 25 mutation induces immaturity of the dentate granule cells of adult mice. *Mol Brain* 6:.
178. Duan X, JH Chang, S Ge, RL Faulkner, J Young Kim, Y Kitabatake, X Liu, C-H Yang, J Dedrick Jordan, DK Ma, CY Liu, S Ganesan, H-J Cheng, G Ming, B Lu and H Song (2007). Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain. *Cell* 130: 1146–1158.
179. Ouchi Y, Y Banno, Y Shimizu, S Ando, H Hasegawa, K Adachi and T Iwamoto (2013). Reduced adult hippocampal neurogenesis and working memory deficits in the Dgcr8- deficient mouse model of 22q11.2 deletion-associated schizophrenia can be rescued by IGF2. *J Neurosci* 33: 9408–9419.
180. Liu J, T Suzuki, T Seki, T Namba, A Tanimura and H Arai (2006). Effects of repeated phencyclidine administration on adult hippocampal neurogenesis in the rat. *Synapse* 60: 56–68.
181. Maeda K, H Sugino, T Hirose, H Kitagawa, T Nagai, H Mizoguchi, K Takuma and K Yamada (2007). Clozapine prevents a decrease in neurogenesis in mice repeatedly treated with phencyclidine. *J Pharmacol Sci* 103: 299–308.
182. Chwa WJ, TA Tishler, C Raymond, C Tran, F Anwar, JP Villablanca, J Ventura, KL Subotnik, KH Nuechterlein and BM Ellingson (2020). Association between cortical volume and gray-white matter contrast with second

generation antipsychotic medication exposure in first episode male schizophrenia patients. *Schizophr Res*.

183. Halim ND, CS Weickert, BW McClintock, DR Weinberger and BK Lipska (2004). Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 29: 1063–1069.
184. Kodama M, T Fujioka and RS Duman (2004). Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol Psychiatry* 56: 570–580.
185. Kurosawa S, E Hashimoto, W Ukai, S Toki, S Saito and T Saito (2007). Olanzapine potentiates neuronal survival and neural stem cell differentiation: Regulation of endoplasmic reticulum stress response proteins. *J Neural Transm* 114: 1121–1128.
186. Schmitt A, S Weber, A Jatzko, DF Braus and FA Henn (2004). Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. *J Neural Transm* 111: 91–100.
187. Wakade CG, SP Mahadik, JL Waller and FC Chiu (2002). Atypical neuroleptics stimulate neurogenesis in adult rat brain. *J Neurosci Res* 69: 72–79.
188. Arnold SE, L-Y Han, PJ Moberg, BI Turetsky, RE Gur, JQ Trojanowski and C-G Hahn (2001). Dysregulation of Olfactory Receptor Neuron Lineage in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58: 829–835.

189. Schreiber R and A Newman-Tancredi (2014). Improving cognition in schizophrenia with antipsychotics that elicit neurogenesis through 5-HT_{1A} receptor activation. *Neurobiol Learn Mem* 110: 72–80.
190. Van Goethem NP, R Schreiber, A Newman-Tancredi, M Varney and J Prickaerts (2015). Divergent effects of the “biased” 5-HT_{1A} receptor agonists F15599 and F13714 in a novel object pattern separation task. *Br J Pharmacol* 172: 2532–2543.
191. Benninghoff J, H Grunze, C Schindler, J Genius, R Schloesser, A van der Ven, S Dehning, J Wiltfang, H-J Möller and D Rujescu (2012). Ziprasidone – Not Haloperidol – Induces more de-novo Neurogenesis of Adult Neural Stem Cells Derived from Murine Hippocampus. *Pharmacopsychiatry* 46: 10–15.
192. Durany N, T Michel, R Zo Èchling, KW Boissl, FF Cruz-Sa Ànchez, P Riederer and J Thome (2001). Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. *Schizophr Res* 52: 79–86.
193. Toyooka K, K Asama, Y Watanabe, T Muratake, M Takahashi, T Someya and H Nawa (2002). Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients.
194. Hashimoto T, SE Bergen, QL Nguyen, B Xu, LM Monteggia, JN Pierri, Z Sun, AR Sampson and DA Lewis (2005). Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia. *J Neurosci* 25: 372–383.
195. Scharfman H, J Goodman, A Macleod, S Phani, C Antonelli and S Croll (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol* 192: 348–356.

196. Tirassa P, V Triaca, T Amendola, M Fiore and L Aloe (2003). EGF and NGF Injected Into the Brain of Old Mice Enhance BDNF and ChAT in Proliferating Subventricular Zone. *J Neurosci Res* 72: 557–564.
197. Kim K, Y-H Sung, J-H Seo, S-W Lee, B-V Lim, C-Y Lee and Y-R Chung (2015). Effects of treadmill exercise-intensity on short-term memory in the rats born of the lipopolysaccharide-exposed maternal rats. *J Exerc Rehabil* 11: 296–302.
198. Bednarczyk MR, A Aumont, S Décary, R Bergeron and KJL Fernandes (2009). Prolonged voluntary wheel-running stimulates neural precursors in the hippocampus and forebrain of adult CD1 mice. *Hippocampus* 19: 913–927.
199. Chae CH, SL Jung, SH An, BY Park, TW Kim, SW Wang, JH Kim, HC Lee and HT Kim (2014). Swimming exercise stimulates neuro-genesis in the subventricular zone via increase in synapsin i and nerve growth factor levels. *Biol Sport* 31: 309–314.
200. Bhagya, V., Srikumar, B.N., Veena, J., Shankaranarayana Rao, B.S., 2016. Short-term exposure to enriched environment rescues chronic stress-induced impaired hippocampal synaptic plasticity, anxiety, and memory deficits. *J. Neurosci. Res.* . <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23992>. (Epub ahead of print).
201. Scrable, H., Burns-Cusato, M., Medrano, S., 2009. Anxiety and the aging brain: stressed out over p53? *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1587–1591. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.09.007>.
202. Jabłoński, M., Mazur, J.K., Tarnowski, M., Dołęgowska, B., Pędziwiatr, D., Kubiś, E., Budkowska, M., Sałata, D., Wysiecka, J.P., Kazimierczak, A.,

- Reginia, A., Ratajczak, M.Z., Samochowiec, J., 2016. Mobilization of peripheral blood stem cells and changes in the concentration of plasma factors influencing their movement in patients with panic disorder. *Stem Cell Rev.* . <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-016-9700-6>. (Epub ahead of print).
203. El-Hage W, S Leman, V Camus and C Belzung (2013). Mechanisms of antidepressant resistance. *Front Pharmacol* 4:.
204. Sahay A and R Hen (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 10: 1110–1115.
205. Mateus-Pinheiro A, L Pinto, JM Bessa, M Morais, ND Alves, S Monteiro, P Patrício, OFX Almeida and N Sousa (2013). depressive-like behavior depends on hippocampal neurogenesis. *Transl Psychiatry* 3: e210.
206. Tanapat P, LA Galea and E Gould (1998). Stress inhibits the proliferation of granule cell precursors in the developing dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci* 16: 235–239.
207. Levone BR, JF Cryan and OF O’Leary (2015). Role of adult hippocampal neurogenesis in stress resilience. *Neurobiol Stress* 1: 147–155.
208. David DJ, BA Samuels, Q Rainer, J-W Wang, D Marsteller, I Mendez, M Drew, DA Craig, BP Guiard, J-P Guilloux, RP Artymyshyn, AM Gardier, C Gerald, IA Antonijevic, ED Leonardo and R Hen (2009). Neurogenesis-dependent and -independent effects of fluoxetine in an animal model of anxiety/depression. *Neuron* 62: 479–493.
209. Bessa JM, D Ferreira, I Melo, F Marques, JJ Cerqueira, JA Palha, OFX Almeida and N Sousa (2009). The mood-improving actions of antidepressants

do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling.
Mol Psychiatry 14: 764–773.

210. Holick KA, DC Lee, R Hen and SC Dulawa (2008). Behavioral effects of chronic fluoxetine in BALB/cJ mice do not require adult hippocampal neurogenesis or the serotonin 1A receptor. *Neuropsychopharmacology* 33: 406–417.
211. Boldrini M, MD Underwood, R Hen, GB Rosoklija, AJ Dwork, J John Mann and V Arango (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 34: 2376–2389.
212. Balu DT and I Lucki (2009). Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 232–252.
213. Dias GP, R Hollywood, MC Do Nascimento Bevilaqua, ACD Da Silveira Da Luz, R Hindges, AE Nardi and S Thuret (2014). Consequences of cancer treatments on adult hippocampal neurogenesis: Implications for cognitive function and depressive symptoms. *Neuro Oncol* 16: 476–492.
214. Shafia S, AA Vafaei, SA Samaei, AR Bandegi, A Rafiei, R Valadan, Z Hosseini-Khah, R Mohammadkhani and A Rashidy-Pour (2017). Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and mRNA expression of apoptosis – related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem* 139: 165–178.

215. Czéh B, E Fuchs and G Flügge (2013). Altered Glial Plasticity in Animal Models for Mood Disorders. *Curr Drug Targets* 14: 1249–1261.
216. Czéh B, M Simon, B Schmelting, C Hiemke and E Fuchs (2006). Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology* 31: 1616–1626.
217. Machado-Santos AR, ND Alves, B Araújo, JS Correia, P Patrício, A Mateus-Pinheiro, E Loureiro-Campos, JM Bessa, N Sousa and L Pinto (2019). Astrocytic plasticity at the dorsal dentate gyrus on an animal model of recurrent depression. *Neuroscience*.
218. Liu J, K Dietz, GE Hodes, SJ Russo and P Casaccia (2018). Widespread transcriptional alternations in oligodendrocytes in the adult mouse brain following chronic stress. *Dev Neurobiol* 78: 152–162.
219. Birey F, M Kloc, M Chavali, I Hussein, M Wilson, DJ Christoffel, T Chen, MA Frohman, JK Robinson, SJ Russo, A Maffei and A Aguirre (2015). Genetic and Stress-Induced Loss of NG2 Glia Triggers Emergence of Depressive-like Behaviors through Reduced Secretion of FGF2. *Neuron* 88: 941–956.
220. Teissier A, C Le Magueresse, J Olusakin, BLS Andrade da Costa, AM De Stasi, A Bacci, Y Imamura Kawasawa, VA Vaidya and P Gaspar (2019). Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry* 1–16.
221. Chetty S, AR Friedman, K Taravosh-Lahn, ED Kirby, C Mirescu, F Guo, D Krupik, A Nicholas, AC Geraghty, A Krishnamurthy, MK Tsai, D Covarrubias, AT Wong, DD Francis, RM Sapolsky, TD Palmer, D Pleasure and D Kaufer

- (2014). Stress and glucocorticoids promote oligodendrogenesis in the adult hippocampus. *Mol Psychiatry* 19: 1275–1283.
222. Barley K, S Dracheva and W Byne (2009). Subcortical oligodendrocyte- and astrocyte-associated gene expression in subjects with schizophrenia, major depression and bipolar disorder. *Schizophr Res* 112: 54–64.
223. Nestler EJ (2013). Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci* 15: 431–443.
224. Koob GF and ND Volkow (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology* 35: 217–238.
225. Mandyam CD and GF Koob (2012). The addicted brain craves new neurons: Putative role for adult-born progenitors in promoting recovery. *Trends Neurosci* 35: 250–260.
226. Spanagel R and F Weiss (1999). The dopamine hypothesis of reward: Past and current status. *Trends Neurosci* 22: 521–527.
227. Hyman SE, RC Malenka and EJ Nestler (2006). Neural Mechanisms OF Addiction: The Role of Reward-Related Learning and Memory. *Annu Rev Neurosci* 29: 565–598.
228. Takashima Y and CD Mandyam (2018). The role of hippocampal adult neurogenesis in methamphetamine addiction. *Brain Plast* 3: 157–168.
229. Gasbarri A, C Verney, R Innocenzi, E Campana and C Pacitti (1994). Mesolimbic dopaminergic neurons innervating the hippocampal formation in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. *Brain Res* 668: 71–79.

230. Floresco SB, CL Todd and AA Grace (2001). Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 21: 4915–4922.
231. Mitchell SN, BK Yee, J Feldon, JA Gray and JN Rawlins (2000). Activation of the retrohippocampal region in the rat causes dopamine release in the nucleus accumbens: disruption by fornix section. *Eur J Pharmacol* 407: 131–138.
232. Zornoza T, MJ Cano-Cebrián, F Martínez-García, A Polache and L Granero (2005). Hippocampal dopamine receptors modulate cFos expression in the rat nucleus accumbens evoked by chemical stimulation of the ventral hippocampus. *Neuropharmacology* 49: 1067–1076.
233. Kanarek RB, R Marks-Kaufman, KE D’Anci and J Przypek (1995). Exercise attenuates oral intake of amphetamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 51: 725–729.
234. Baker DA, LTL Tran-Nguyen, RA Fuchs and JL Neisewander (2001). Influence of individual differences and chronic fluoxetine treatment on cocaine-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 155: 18–26.
235. Green TA, BJ Gehrke and MT Bardo (2002). Environmental enrichment decreases intravenous amphetamine self-administration in rats: Dose-response functions for fixed and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology (Berl)* 162: 373–378.
236. Stairs DJ, ED Klein and MT Bardo (2006). Effects of environmental enrichment on extinction and reinstatement of amphetamine

- self-administration and sucrose-maintained responding. *Behav Pharmacol* 17: 597–604.
237. Smith MA, KT Schmidt, JC Iordanou and ML Mustroph (2008). Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine. *Drug Alcohol Depend* 98: 129–135.
238. Erb S, Y Shaham and J Stewart (1996). Stress reinstates cocaine-seeking behavior after prolonged extinction and a drug-free period. *Psychopharmacology (Berl)* 128: 408–412.
239. Chambers RA and DW Self (2002). Motivational responses to natural and drug rewards in rats with neonatal ventral hippocampal lesions: An animal model of dual diagnosis schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 27: 889–905.
240. Covington HE and KA Miczek (2005). Intense cocaine self-administration after episodic social defeat stress, but not after aggressive behavior: Dissociation from corticosterone activation. *Psychopharmacology (Berl)* 183: 331–340.
241. Geil CR, DM Hayes, JA McClain, DJ Liput, SA Marshall, KY Chen and K Nixon (2014). Alcohol and adult hippocampal neurogenesis: Promiscuous drug, wanton effects. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 54: 103–113.
242. Taffe MA, RW Kotzebue, RD Crean, EF Crawford, S Edwards and CD Mandyam (2010). Long-lasting reduction in hippocampal neurogenesis by alcohol consumption in adolescent nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 11104–11109.

243. Nixon K and FT Crews (2002). Binge ethanol exposure decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurochem* 83: 1087–1093.
244. Morris SA, DW Eaves, AR Smith and K Nixon (2010). Alcohol inhibition of neurogenesis: A mechanism of hippocampal neurodegeneration in an adolescent alcohol abuse model. *Hippocampus* 20: 596–607.
245. Herrera DG, AG Yague, S Johnsen-Soriano, F Bosch-Morell, L Collado-Morente, M Muriach, FJ Romero and JM Garcia-Verdugo (2003). Selective impairment of hippocampal neurogenesis by chronic alcoholism: Protective effects of an antioxidant. *Proc Natl Acad Sci* 100: 7919–7924.
246. Åberg E, CP Hofstetter, L Olson and S Brené (2005). Moderate ethanol consumption increases hippocampal cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 557–567.
247. Crews FT, K Nixon and ME Wilkie (2004). Exercise reverses ethanol inhibition of neural stem cell proliferation. *Alcohol* 33: 63–71.
248. Nixon K (2006). Alcohol and adult neurogenesis: Roles in neurodegeneration and recovery in chronic alcoholism. *Hippocampus* 16: 287–295.
249. DeWeerd S (2019). Tracing the US opioid crisis to its roots. *Nature* 573: S10–S12.
250. Veilleux JC, PJ Colvin, J Anderson, C York and AJ Heinz (2010). A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin Psychol Rev* 30: 155–166.

251. Eisch AJ, M Barrot, CA Schad, DW Self and EJ Nestler (2000). Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 7579–7584.
252. Eisch AJ and GC Harburg (2006). Opiates, psychostimulants, and adult hippocampal neurogenesis: Insights for addiction and stem cell biology. *Hippocampus* 16: 271–286.
253. Yamaguchi M, T Suzuki, T Seki, T Namba, R Juan, H Arai, T Hori and T Asada (2004). Repetitive cocaine administration decreases neurogenesis in adult rat hippocampus. In *Annals of the New York Academy of Sciences*, (New York Academy of Sciences), pp. 351– 362.
254. Yamaguchi M, T Suzuki, T Seki, T Namba, J Liu, H Arai, T Hori and T Shiga (2005). Decreased cell proliferation in the dentate gyrus of rats after repeated administration of cocaine. *Synapse* 58: 63–71.
255. Domínguez-Escribà L, V Hernández-Rabaza, M Soriano-Navarro, JA Barcia, FJ Romero, JM García-Verdugo and JJ Canales (2006). Chronic cocaine exposure impairs progenitor proliferation but spares survival and maturation of neural precursors in adult rat dentate gyrus. *Eur J Neurosci* 24: 586–594.
256. Sudai E, O Croitoru, A Shaldubina, L Abraham, I Gispan, Y Flaumenhaft, I Roth-Deri, N Kinor, S Aharoni, M Ben-Tzion and G Yadid (2011). High cocaine dosage decreases neurogenesis in the hippocampus and impairs working memory. *Addict Biol* 16: 251–260.
257. Thanos PK, A Tucci, J Stamos, L Robison, GJ Wang, BJ Anderson and ND Volkow (2010). Chronic forced exercise during adolescence decreases

- cocaine conditioned place preference in Lewis rats. *Behav Brain Res* 215: 77–82.
258. Mustroph ML, DJ Stobaugh, DS Miller, EK Deyoung and JS Rhodes (2011). Wheel running can accelerate or delay extinction of conditioned place preference for cocaine in male C57BL/6J mice, depending on timing of wheel access. *Eur J Neurosci* 34: 1161–1169.
259. Deschaux O, LF Vendruscolo, JE Schlosburg, L Diaz-Aguilar, CJ Yuan, JC Sobieraj, O George, GF Koob and CD Mandyam (2014). Hippocampal neurogenesis protects against cocaine-primed relapse. *Addict Biol* 19: 562–574.
260. Stolerman IP and MJ Jarvis (1995). The scientific case that nicotine is addictive. *Psychopharmacology (Berl)* 117: 2–10; discussion 14-20.
261. Pontieri FE, G Tanda, F Orzi and G Di Chiara (1996). Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 382: 255–257.
262. He N, Z Wang, Y Wang, H Shen and M Yin (2013). ZY-1, A novel nicotinic analog, promotes proliferation and migration of adult hippocampal neural stem/progenitor cells. *Cell Mol Neurobiol* 33: 1149–1157.
263. Abrous DN, W Adriani, MF Montaron, C Aurousseau, G Rougon, M Le Moal and PV Piazza (2002). Nicotine Self-Administration Impairs Hippocampal Plasticity. *J Neurosci* 22: 3656–3662.
264. Shingo AS and S Kito (2005). Effects of nicotine on neurogenesis and plasticity of hippocampal neurons. *J Neural Transm* 112: 1475–1478.

265. Zhexing Wen , Kimberly M Christian , Hongjun Song, Guo-li Ming (2016). Modeling psychiatric disorders with patient-derived iPSCs. *Current Opinion in Neurobiology*, 36:118–127
266. Kim, J. E., O’Sullivan, M. L., Sanchez, C. A., Hwang, M., Israel, M. A., Brennand, K., Deerinck, T. J., Goldstein, L. S., Gage, F. H., Ellisman, M. H. et al. (2011). Investigating synapse formation and function using human pluripotent stem cell-derived neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 3005-3010.
267. Marchetto, M. C., Carroneu, C., Acab, A., Yu, D., Yeo, G. W., Mu, Y., Chen, G., Gage, F. H. and Muotri, A. R. (2010). A model for neural development and treatment of rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 143, 527-539.
268. Cheung, A. Y., Horvath, L. M., Grafodatskaya, D., Pasceri, P., Weksberg, R., Hotta, A., Carrel, L. and Ellis, J. (2011). Isolation of MECP2-null Rett Syndrome patient hiPS cells and isogenic controls through X-chromosome inactivation. *Hum. Mol. Genet.* 20, 2103-2115.
269. Chiang, C. H., Su, Y., Wen, Z., Yoritomo, N., Ross, C. A., Margolis, R. L., Song, H. and Ming, G. L. (2011). Integration-free induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol. Psychiatry* 16, 358-360.
270. Brennand, K. J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhart, C., Tran, N., Sangar, S., Li, Y., Mu, Y., Chen, G., Yu, D. et al. (2011). Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 473, 221-225.

271. Kristen J. Brennand, Fred H. Gage (2012), Modeling psychiatric disorders through reprogramming. *Disease Models & Mechanisms* 5, 26-32
272. Stephanie J. Temme, Brady J. Maher, and Kimberly M. Christian (2017), Using Induced Pluripotent Stem Cells to Investigate Complex Genetic Psychiatric Disorders. *Curr Behav Neurosci Rep.* December ; 3(4): 275–284.
273. Barbosa AC, Kim MS, Ertunc M, Adachi M, Nelson ED, McAnally J, et al. MEF2C, a transcription factor that facilitates learning and memory by negative regulation of synapse numbers and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(27):9391–9396.
274. Yoon KJ, Nguyen HN, Ursini G, Zhang F, Kim NS, Wen Z, et al. Modeling a genetic risk for schizophrenia in iPSCs and mice reveals neural stem cell deficits associated with adherens junctions and polarity. *Cell Stem Cell.* 2014; 15(1):79–91.
275. Das DK, Tapias V, D'Aiuto L, Chowdari KV, Francis L, Zhi Y, et al. Genetic and morphological features of human iPSC-derived neurons with chromosome 15q11.2 (BP1–BP2) deletions. *Mol Neuropsychiatry.* 2015; 1(2):116–123.
276. Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhardt C, Tran N, Sangar S, et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011; 473(7346):221–225.
277. Topol A, Zhu S, Tran N, Simone A, Fang G, Brennand KJ. Altered WNT Signaling in Human Induced Pluripotent Stem Cell Neural Progenitor Cells Derived from Four Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry.* 2015; 78(6):e29–e34.

278. Marchetto MC, Carromeu C, Acab A, Yu D, Yeo GW, Mu Y, et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell*. 2010; 143(4): 527–539.
279. Shcheglovitov A, Shcheglovitova O, Yazawa M, Portmann T, Shu R, Sebastiano V, et al. SHANK3 and IGF1 restore synaptic deficits in neurons from 22q13 deletion syndrome patients. *Nature*. 2013; 503(7475):267–271.
280. Sheridan SD, Theriault KM, Reis SA, Zhou F, Madison JM, Daheron L, et al. Epigenetic characterization of the FMR1 gene and aberrant neurodevelopment in human induced pluripotent stem cell models of fragile X syndrome. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26203.
281. Griesi-Oliveira K, Acab A, Gupta AR, Sunaga DY, Chailangkarn T, Nicol X, et al. Modeling nonsyndromic autism and the impact of TRPC6 disruption in human neurons. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(11):1350–1365.
282. Tai Y, Feng S, Ge R, Du W, Zhang X, He Z, et al. TRPC6 channels promote dendritic growth via the CaMKIV-CREB pathway. *J Cell Sci*. 2008; 121(Pt 14):2301–2307.
283. Wang P, Lin M, Pedrosa E, Hrabovsky A, Zhang Z, Guo W, et al. CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in neurodevelopment. *Mol Autism*. 2015; 6:55.
284. Marfella CG, Imbalzano AN. The Chd family of chromatin remodelers. *Mutat Res*. 2007; 618(1– 2):30–40.

285. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*. 2013; 501(7467):373–379.
286. Mariani J, Coppola G, Zhang P, Abyzov A, Provini L, Tomasini L, et al. FOXP1-Dependent Dysregulation of GABA/Glutamate Neuron Differentiation in Autism Spectrum Disorders. *Cell*. 2015; 162(2):375–390.
287. Rubenstein JL. Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23(2):118–123.
288. Ariani F, Hayek G, Rondinella D, Artuso R, Mencarelli MA, Spanhol-Rosseto A, et al. FOXP1 is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am J Hum Genet*. 2008; 83(1):89–93.
289. Tang X, Kim J, Zhou L, Wengert E, Zhang L, Wu Z, et al. KCC2 rescues functional deficits in human neurons derived from patients with Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016; 113(3):751–756.
290. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013; 381(9878):1654–1662.
291. 75. Muhleisen TW, Leber M, Schulze TG, Strohmaier J, Degenhardt F, Treutlein J, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder. *Nat Commun*. 2014; 5:3339.
292. Shea KS, McInnis MG. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. *Mol Cell Neurosci*. 2016; 73:63–83.
293. Madison JM, Zhou F, Nigam A, Hussain A, Barker DD, Nehme R, et al. Characterization of bipolar disorder patient-specific induced pluripotent stem

cells from a family reveals neurodevelopmental and mRNA expression abnormalities. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(6):703–717.

294. Takanobu Nakazawa , Ryota Hashimoto, Kazuhiro Takuma,, Hitoshi Hashimoto. (2019) Modeling of psychiatric disorders using induced pluripotent stem cell-related technologies. *Journal of Pharmacological Sciences* 140 321e324
295. Kim, J. E., O'Sullivan, M. L., Sanchez, C. A., Hwang, M., Israel, M. A., Brennand, K., Deerinck, T. J., Goldstein, L. S., Gage, F. H., Ellisman, M. H. et al. (2011). Investigating synapse formation and function using human pluripotent stem cell-derived neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108, 3005-3010.
296. Hu, B. Y., Weick, J. P., Yu, J., Ma, L. X., Zhang, X. Q., Thomson, J. A. and Zhang, S. C. (2010). Neural differentiation of human induced pluripotent stem cells follows developmental principles but with variable potency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 4335-4340.
297. Osafune, K., Caron, L., Borowiak, M., Martinez, R. J., Fitz-Gerald, C. S., Sato, Y., Cowan, C. A., Chien, K. R. and Melton, D. A. (2008). Marked differences in differentiation propensity among human embryonic stem cell lines. *Nat. Biotechnol.* 26, 313-315.
298. Marchetto, M. C., Carromeu, C., Acab, A., Yu, D., Yeo, G. W., Mu, Y., Chen, G., Gage, F. H. and Muotri, A. R. (2010). A model for neural development and treatment of rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 143, 527-539.

299. Cheung, A. Y., Horvath, L. M., Grafodatskaya, D., Pasceri, P., Weksberg, R., Hotta, A., Carrel, L. and Ellis, J. (2011). Isolation of MECP2-null Rett Syndrome patient hiPS cells and isogenic controls through X-chromosome inactivation. *Hum. Mol. Genet.* 20, 2103-2115.
300. Zeng H, Guo M, Martins-Taylor K, Wang X, Zhang Z, Park JW, et al. Specification of regionspecific neurons including forebrain glutamatergic neurons from human induced pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2010; 5(7):e11853.
301. Liu Y, Liu H, Sauvey C, Yao L, Zarnowska ED, Zhang SC. Directed differentiation of forebrain GABA interneurons from human pluripotent stem cells. *Nat Protoc.* 2013; 8(9):1670–1679.
302. Boyer LF, Campbell B, Larkin S, Mu Y, Gage FH. Dopaminergic differentiation of human pluripotent cells. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2012; Chapter 1(Unit1H 6)
303. Williams EC, Zhong X, Mohamed A, Li R, Liu Y, Dong Q, et al. Mutant astrocytes differentiated from Rett syndrome patients-specific iPSCs have adverse effects on wild-type neurons. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(11):2968–2980.
304. Qian X, Nguyen HN, Song MM, Hadiono C, Ogden SC, Hammack C, et al. Brain-Region-Specific Organoids Using Mini-bioreactors for Modeling ZIKV Exposure. *Cell.* 2016; 165(5):1238–1254.