



Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Ιατρική Χημεία»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑΣ

Π.Μ.Σ «Ιατρική Χημεία»

Κατεύθυνση: Μοριακή και Εφαρμοσμένη Φαρμακολογία

**«Ο ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ DNA ΩΣ
ΠΙΘΑΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ»**

ΑΝΤΩΝΙΑΔΗ ΣΟΦΙΑ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΚΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ

2024

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΝΤΩΝΙΑΔΗ ΣΟΦΙΑ

Α.Μ. : 317

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΕΡΙΚΛΗΣ ΠΑΠΠΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ)

ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΑΡΟΥΦΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ)

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΕΟΝΤΑΡΙΤΗΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (ΜΕΛΟΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Φαρμακολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα 2023-2024, στα πλαίσια του Π.Μ.Σ. «Ιατρική Χημεία», υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Περικλή Παππά.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον καθηγητή Φαρμακολογίας κύριο Περικλή Παππά, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος. Ιδιαίτερα θέλω να την ευχαριστήσω για τον χρόνο, τις γνώσεις, την καθοδήγηση της και πάνω απ' όλα για την συμπαράσταση, για την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Αχιλλέα Γαρούφη για την βοήθεια που μου προσέφερε. Ήταν πάντα πρόθυμος να απαντήσει σε κάθε απορία μου και συνέβαλλε σημαντικά στην εξεύρεση λύσεων στις όποιες δυσκολίες παρουσιαζόταν. Τον ευχαριστώ επίσης για τις χρήσιμες υποδείξεις του στην λήψη και ερμηνεία των φασμάτων NMR.

Στη συνέχεια, ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Φαρμακολογίας κ. Λεονταρίτη Γεώργιο, για τον χρόνο που αφιέρωσε σε απορίες μου και συνεχές ενδιαφέρον του συνέβαλε σημαντικά στην περάτωση της μελέτης αυτής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και στους φίλους μου που με στηρίζουν.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
Εισαγωγή.....	5
1.Ιστορία του καρκίνου.....	6
1.1.Γενικά για τον καρκίνο.....	7
1.2 Κυτταρικός θάνατος.....	9
2.Σχιζοφρένεια και καρκίνος	11
2.1 Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια	11
2.2 Συσχέτιση των νευροδιαβιβαστών	12
2.3 Η υπόθεση της ντοπαμίνης.....	12
2.4 Η υπόθεση του γλουταμικού.....	13
2.5 Φαρμακευτική αγωγή κατά της σχιζοφρένειας-αντιψυχωτικά	14
2.6 Ποσοστό εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια	17
3.Επαναστόχευση αντιψυχωτικών φαρμάκων.....	18
3.1 Επαναστόχευση φαρμάκων και καρκίνος	18
3.2 Μηχανισμοί των αντιψυχωσικών φαρμάκων για τη βελτίωση θεραπείας του καρκίνου-Μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης που σχετίζονται με τον καρκίνο.	20
3.3 Μεθυλίωση και απομεθυλίωση του DNA	23
4.Αντιψυχωτικά και ο ρόλος τους στον καρκίνο	24
4.1 Αντιψυχωτικά.....	24
4.1.1 Αριπιπραζόλη.....	24
4.1.2 Κλοζαπίνη.....	25
4.1.3 Ρισπεριδόνη	26
4.1.4. Σουλπιρίδη	27
4.2 Δράση αντιψυχωτικών στον καρκίνο	29
4.2.1 Δράση αριπιπραζόλης στον καρκίνο	29
4.2.2 Δράση κλοζαπίνης στον καρκίνο	33
4.2.3 Ρισπεριδόνη: δράση της (RIS) στον καρκίνο.....	35
4.2.4 Δράση Σουλπιρίδης στον καρκίνο	41
Σκοπός.....	46
Πειραματικό μέρος	47
Συζήτηση	57
Περίληψη	58
Abstract.....	58

Βιβλιογραφία	58
--------------------	----

Εισαγωγή

1.Ιστορία του καρκίνου

Πριν εμφανιστούν οι άνθρωποι στη γη, εμφανίζονταν όγκοι σε ζώα. Η πρώτη γραπτή αναφορά του καρκίνου βρέθηκε στον πάπυρο Edwin Smith, περίπου το 1500 π.Χ. Σε αυτή την αναφορά ο καρκίνος περιγράφεται ως μια σοβαρή διόγκωση που δεν επιδέχεται μα θεραπευτεί. Ο «καρκίνος» σαν όρος χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά το 460-375 π.Χ από τον Ιπποκράτη. Όσον αφορά την θεραπεία, οι Αιγύπτιοι χρησιμοποιούσαν καυτηριασμό και άλατα, και δημιούργησαν μια «αιγυπτιακή αλοιφή». Την ίδια χρονική περίοδο οι Εβραίοι, Σουμέριοι, οι Ινδοί, οι Πέρσες για την θεραπεία είχαν φυτά όπως το τσάι, χυμούς φρούτων, σύκα και βραστό λάχανο και διαλύματα σιδήρου, χαλκού και θείου.

Ο Bernardino Ramazzini, Ιταλός γιατρός περίπου το 1700 βρήκε ότι καλόγριες παρουσίαζαν υψηλά ποσοστά καρκίνου του μαστού και χαμηλά καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και διαπιστώθηκε ότι οι ορμόνες και τα σεξουαλικά μεταδιδόμενα σχετίζονται με τον καρκίνο. Ο Percival Pott, Άγγλος χειρουργός την ίδια εποχή διαπίστωσε ότι οι καθαριστές καπνοδόχων παρουσίαζαν καρκίνο των όρχεων. Τον 19ο αιώνα οι καρκίνοι ταξινομούνταν σε διάφορους τύπους και πραγματοποιούνταν προ-εγχειρηματικές μικροσκοπικές διαγνώσεις.

Στις αρχές του 1900, ο Paul Ehrlich χρησιμοποίησε τον όρο «χημειοθεραπεία» για να περιγράψει την θεραπεία ασθενειών με χημικούς παράγοντες. Έπειτα χρησιμοποιήθηκε η ακτινοθεραπεία καθώς και επεμβάσεις για την θεραπεία του καρκίνου. Η θεραπεία επιτυγχανόταν με χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και φάρμακα. Στο έργο των Millers στις δεκαετίες του 1960 και του '70 αποκαλύφθηκε ότι τα σταθερά χημικά καρκινογόνα υπέστησαν μια διαδικασία μεταβολικής ενεργοποίησης από ένζυμα που κανονικά εμπλέκονται στην αποτοξίνωση των ξενοβιοτικών ενώσεων, για να δώσουν εξαιρετικά δραστικά χημικά είδη, τα ηλεκτρόφιλα (Miller και Miller, 1975).

Πριν από έναν αιώνα, ο David von Hansemann παρατήρησε ότι κύτταρα από διαφορετικά καρκινικά δείγματα αποτελούνταν από χρωμοσωμιακές παραλλαγές. Στις αρχές του 20ου αιώνα, ο Theodor Boveri ανακάλυψε πως ο καρκίνος είναι αποτέλεσμα χρωμοσωμιακών ανωμαλιών και έτσι διαπιστώθηκε ότι είναι γενετική ασθένεια. Το 1980 ανακαλύφθηκαν τα ανθρώπινα ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά.

1.1.Γενικά για τον καρκίνο

Με βάση τα τελευταία δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά από τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος και πριν από τα εγκεφαλικά νοσήματα. Οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα καρκίνο του μαστού και του παχέος εντέρου και οι άνδρες καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη και του παχέος εντέρου. Ανάλογα από τον τύπο του κυττάρου που επηρεάζεται υπάρχουν πάνω από 100 τύποι καρκίνου. Είναι δυνατό να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε όργανο ή ιστό του σώματος και έχει τη δυνατότητα μετανάστευσης. Αυτό γίνεται λόγω της δυνατότητας των συγκεκριμένων κυττάρων να εξαπλώνονται και να εισέρχονται σε άλλα σημεία ή όργανα του σώματος.[9]

Τα κύτταρα του οργανισμού πολλαπλασιάζονται, αναπτύσσονται, διαιρούνται και πεθαίνουν μέσω καθορισμένων μηχανισμών του κυτταρικού κύκλου. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ονομάζεται απόπτωση, και όταν η διαδικασία αυτή διαταράσσεται, ο καρκίνος αρχίζει να εμφανίζεται. Πιο συγκεκριμένα, αντίθετα από τα κανονικά κύτταρα, τα καρκινικά δεν εμφανίζουν προγραμματισμένο θάνατο με αποτέλεσμα να συνεχίζουν να αναπτύσσονται και να διαιρούνται, δημιουργώντας μια μάζα μη φυσιολογικών κυττάρων. Ο καρκίνος εμφανίζεται τελικά ως το αποτέλεσμα κυττάρων που αναπτύσσονται με πολύ υψηλούς ρυθμούς, χωρίς να πεθαίνουν και προκαλεί βλάβες στον οργανισμό όταν τα πάσχοντα κύτταρα σχηματίζουν όγκους, που είναι μάζες ιστών ή θρόμβοι, ή εμποδίζουν τις διάφορες λειτουργίες του αίματος.[9]

Οι καρκινικές μάζες που σχηματίζονται είναι δυνατό να εξαπλωθούν σε πολλά μέρη του οργανισμού, όπως το νευρικό, πεπτικό και κυκλοφορικό σύστημα ή ακόμα να συμβάλλουν στην παραγωγή ορμονών οι οποίες προκαλούν αλλαγές σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες του σώματος. Οι όγκοι οι οποίοι μένουν σε ένα σημείο του σώματος και εμφανίζουν χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης, θεωρούνται και αντιμετωπίζονται γενικά ως καλοήθεις. Τα χαρακτηριστικά αυτού του είδους όγκων είναι ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων δεν είναι επεκτατικοί, δηλαδή δεν μεταναστεύουν σε γειτονικά όργανα και ιστούς ούτε πολλαπλασιάζονται χωρίς έλεγχο και τα κύτταρα μένουν όλα μαζεμένα σε μία μάζα. [9]

Κακοήθεις όγκοι σχηματίζονται όταν ένα καρκινικό κύτταρο επιτυγχάνει να μετακινηθεί μέσα στον οργανισμό χρησιμοποιώντας το αίμα ή τα λεμφικά συστήματα μια διαδικασία που ονομάζεται εισβολή ή ένα πάσχον κύτταρο καταφέρνει να διαιρεθεί και να αναπτυχθεί προκαλώντας αγγειογένεση. [9]

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά τους είναι η ικανότητα επέκτασης που εμφανίζουν, δηλαδή μπορούν να μεταναστεύουν σε γειτονικά όργανα και ιστούς. Τα κύτταρα μεταφέρονται σε απομακρυσμένα σημεία του σώματος μέσω του κυκλοφορικού ή του λεμφικού συστήματος, όπως έχει γίνει αναφορά προηγουμένως, και δημιουργούν νέους όγκους αφού εισχωρήσουν εκεί. Αφαιρούνται χειρουργικά αλλά επανεμφανίζονται.[9]

Το στάδιο κατά το οποίο ένας όγκος εξαπλώνεται σε άλλα μέρη του σώματος και αναπτύσσεται, εισβάλλει και καταστρέφει άλλους υγιείς ιστούς ονομάζεται μετάσταση. Αυτό το στάδιο του καρκίνου έχει ως αποτέλεσμα μια σοβαρή κατάσταση για τον οργανισμό, που είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστεί.[9]

Ο καρκίνος είναι μια σειρά γενετικών αλλαγών στα κύτταρα που οδηγούν σε νέων χαρακτηριστικών στο ανθρώπινο σώμα εξαιτίας μη ελεγχόμενης λειτουργίας και ανάπτυξης με συνέπεια την δημιουργία

όγκου. Ο καρκίνος, μια σύνθετη γενετική ασθένεια που προκύπτει από μετάλλαξη ογκογονιδίων ή ογκοκατασταλτικών γονιδίων, μπορεί να προκληθεί από μεταβολή των σηματοδοτικών μονοπατιών.[9]

Οι δύο κατηγορίες γονιδίων, που σχετίζονται με την δημιουργία καρκίνου είναι τα πρωτοογκογονίδια και τα αντιογκογονίδια, ή αλλιώς ογκοκατασταλτικά. Τα πρωτοογκογονίδια ελέγχουν την κυτταρική αύξηση και διαίρεση των κυττάρων. Όταν ιικές αλληλουχίες ενσωματώνονται στο γενετικό υλικό γπραγματοποιείται υπερέκφραση των κυτταρικών γονιδίων και ενεργοποίηση πρωτοογκογονιδίων, τα οποία μετατρέπονται σε ογκογονίδια. Τα ογκογονίδια διαταράσσουν την ισορροπία μεταξύ αύξησης και διαίρεσης και αρχίζει η καρκινογένεση. Υπάρχουν δύο κατηγορίες ογκογονιδίων: τα κυτταρικά ογκογονίδια και τα ιικά. Τα κυτταρικά ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένα ογκογονίδια και τα ιικά ογκογονίδια, είναι τα αντίστοιχα ιικής προέλευσης.

Τα ογκοκατασταλτικά καταστέλλουν την αύξηση και της διαίρεση των κυττάρων σε περίπτωση βλάβης στο γενετικό υλικό. Οι χαρακτηριστικές πρωτεΐνες-ογκοκατασταλτικά γονίδια είναι η πρωτεΐνη P53 και η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος PRb.

Σημαντικός παράγοντας στην εμφάνιση καρκίνου, είναι επίσης και η μη λειτουργία γονιδίων τα οποία ελέγχουν την παραγωγή ενζύμων επιδιόρθωσης. Τα ένζυμα αυτά είναι υπεύθυνα για ρύθμιση λαθών του γενετικού υλικού τα οποία προκύπτουν είτε λόγω εξωτερικών παραγόντων, όπως είναι τα διάφορα χημικά ή οι ακτινοβολίες.

Για τη γένεση ενός καρκινικού κυττάρου πρέπει να ενεργοποιηθούν ή να απενεργοποιηθούν πέντε σημαντικά μονοπάτια:

- 1.Ανάπτυξη ανεξαρτησίας σε σήματα που διεγείρουν την ανάπτυξη,
- 2.ανάπτυξη ανθεκτικής κατάστασης σε ανασταλτικά σήματα ανάπτυξης,
- 3.ανάπτυξη ανθεκτικότητας στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο,
- 4.ανάπτυξη απεριόριστης ικανότητας πολλαπλασιασμού,
5. ικανότητα σχηματισμού νέων αιμοφόρων αγγείων και τριχοειδών αγγείων.

Μετάσταση ονομάζεται η λεμφογενής ή αιματογενής διασπορά των καρκινικών κυττάρων, από τον πρωτοπαθή όγκο, σε απομακρυσμένους ιστούς. Η αγγειογένεση πραγματοποιείται φυσιολογικά κατά την ανάπτυξη των εμβρύων για το σχηματισμό νέων αγγείων ενώ στους υγιείς ενήλικες λαμβάνει χώρα όταν είναι απαραίτητο.

Για την αντιμετώπιση του καρκίνου μπορεί να πραγματοποιηθεί:

1. Χειρουργική επέμβαση κατά την οποία πραγματοποιείται αφαίρεση του όγκου και των γειτονικών ιστών,
2. Χημειοθεραπεία, η οποία χρησιμοποιείται όταν δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση και όπου κυτταροτοξικά φάρμακα που φτάνουν σε πολλά μέρη του οργανισμού και εξουδετερώνουν τα καρκινικά κύτταρα,
3. Ακτινοθεραπεία, όπου γίνεται έκθεση του εντοπισμένου καρκινικού όγκου σε ακτινοβολία υψηλής ενέργειας,

4. Η ανοσοθεραπεία, η οποία ενεργοποιεί το ανοσοβιολογικό σύστημα του οργανισμού με σκοπό την δράση του για καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Λευκά αιμοσφαίρια ενεργοποιούνται για καταστροφή των νεοπλασιών.[9]

Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος μπορεί να είναι αποτέλεσμα από διάφορους γενετικούς, περιβαλλοντικούς και βιολογικούς παράγοντες. Παράγοντες που συνδέονται είναι η διατροφή, το τσιγάρο, οι λοιμώξεις, η παχυσαρκία, το αλκοόλ, οι ρύποι και η ακτινοβολία. Μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια όπως το p53 συνδέονται με την καρκινογένεση. Οι καπνιστές έχουν αυξημένες πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα, διαφορετικά είδη καρκίνου και επίσης καρδιαγγειακές παθήσεις. Καρκίνος προκαλείται και από λοιμώξεις. Οι καρκινοπαθείς δεν έχουν ισχυρό ανοσοποιητικό και παρουσιάζουν συχνά λοιμώξεις.

Συμπερασματικά, οι παράγοντες οι οποίοι είναι πιο πιθανό να οδηγήσουν στην εμφάνιση καρκίνου, μπορεί να είναι κάποιοι από τους:

- Μολυσματικοί, όπως για παράδειγμα οι ιοί (HIV)
- Περιβαλλοντικοί, όπως διάφορες χημικές ουσίες και ακτινοβολίες
- Τρόπος ζωής, όπως κάπνισμα, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, κακή διατροφή κτλ
- Αλλαγές του γενετικού υλικού, όπως διάφορες μεταλλάξεις.

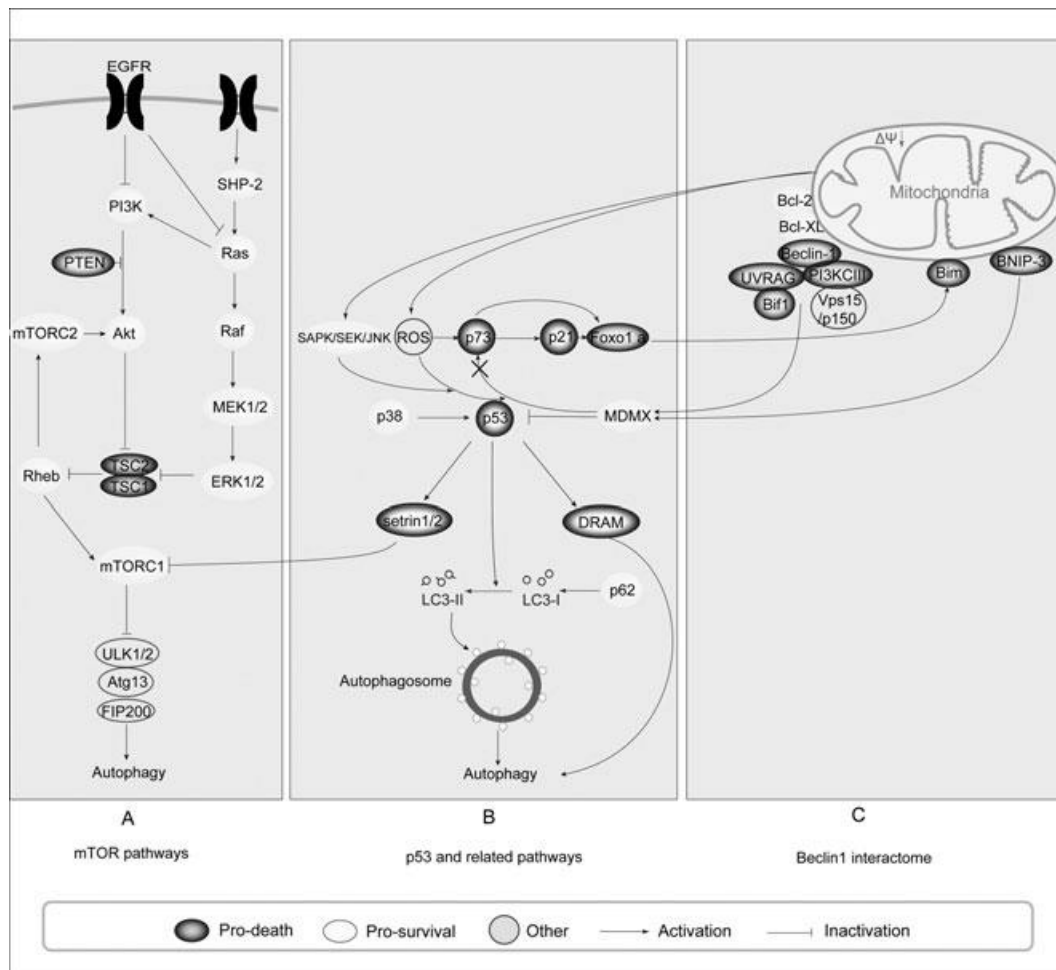
Επίσης ο κατάλογος των χημικών ενώσεων, που μπορούν να προκαλέσουν καρκινογένεση είναι εκτενής. Αυτές μπορεί να είναι οργανικές, ανόργανες, αδρανή υποστρώματα, ακόμα και ορμόνες. Οι μηχανισμοί δράσης τους διαφέρουν αρκετά. Οι οργανικές και ανόργανες ενώσεις εισερχόμενες στον οργανισμό απορροφώνται, κατανέμονται στους ιστούς και μεταβολίζονται (στο ήπαρ), δίνοντας είτε ενεργούς μεταβολίτες που μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA, είτε ανενεργούς που απεκκρίνονται. Όσον αφορά στις ορμόνες, παράδειγμα αποτελεί η αυξημένη παραγωγή οιστρογόνων, που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών.[9]

1.2 Κυτταρικός θάνατος

Ένα κύτταρο μπορεί να οδηγηθεί σε θάνατο μέσω πληθώρας σηματοδοτικών μονοπατιών όπως η απόπτωση, η αυτοφαγία, η νέκρωση και η νεκρόπτωση. Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (PCD) μπορεί να εξισορροπεί τον κυτταρικό θάνατο με την επιβίωση των φυσιολογικών κυττάρων. Η νεκρόπτωση και η νέκρωση ρυθμίζουν μηχανισμούς φλεγμονώδους αντίδρασης και είναι γενετικά ελεγχόμενος κυτταρικός θάνατος. Η νεκρόπτωση είναι μηχανισμός που επάγει γενετικά προγραμματισμένη νέκρωση. Πρωταρχικό ρόλο σε αυτήν έχει ο ολιγομερισμός της RIPK3, η φωσφορυλίωση της MLKL και ο TNF[1].

Η αυτοφαγία είναι μια εξελικτικά διατηρούμενη καταβολική διαδικασία που αρχίζει με το σχηματισμό των αυτοφαγοσωμάτων, δομών που συνδέονται με διπλή μεμβράνη και περιβάλλουν κυτταροπλασματικά μακρομόρια και οργανίδια, τα οποία προορίζονται για ανακύκλωση. Συμβάλλει στην επιβίωση και στην ομοιόσταση των κυττάρων. Είναι φυσιολογική, ενδοκυττάρια διαδικασία για

την απομόνωση και την αποικοδόμηση από τα λυσοσώματα οργανιδίων και πρωτεϊνών του κυττάρου, που έχουν υποστεί βλάβη ή είναι μακρόβιες. Σε έλλειψη θρεπτικών συστατικών και αυξητικών παραγόντων και η ύπαρξη οξειδωτικού στρες ενεργοποιείται η αυτοφαγία. Η αυτοφαγία είναι ένας σημαντικός, ρυθμιζόμενος καταβολικός μηχανισμός με πολλούς δεσμούς με διαδικασίες που συμβαίνουν σε κακοήθη κύτταρα και ρυθμίζεται σε μεγάλο βαθμό από ορισμένα γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία. Είναι γνωστό ότι η αυτοφαγία είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των κυττάρων σε ακραίες συνθήκες και η αποικοδόμηση των ενδοκυτταρικών μακρομορίων παρέχει την ενέργεια που απαιτείται για την ελάχιστη κυτταρική λειτουργία. Η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να διαδραματίσει προστατευτικό ρόλο στα πρώιμα στάδια της εξέλιξης του καρκίνου αλλά μπορεί να λειτουργήσει ως κατασταλτικός παράγοντας του όγκου, ενεργοποιώντας τα προ-αυτοφαγικά γονίδια και αναστέλλοντας τα αντι-αυτοφαγικά γονίδια στην ογκογένεση. Ρυθμίζεται από διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια όπως το PI3K/AKT/-mTORC1/p70S6K. Σε συνθήκες πλούσιες σε θρεπτικά συστατικά, το mTORC1 ενεργοποιείται με αποτέλεσμα την αναστολή της αυτοφαγίας, ενώ αντίθετα η στέρηση θρεπτικών ουσιών αναστέλλει το mTORC1 που οδηγεί στην ενεργοποίηση της αυτοφαγίας. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού του mTORC1 ρυθμίζεται από κινάσες που ανήκουν στην οικογένεια PI3K (Phosphoinositide 3-kinase).[15]



Εικόνα 1. Μονοπάτια αυτοφαγίας στον καρκίνο (Ouyang and Wang 2012)

Η νέκρωση θεωρούνταν πάντα σχεδόν "τυχαίος" κυτταρικός θάνατος, μια τυχαία, ανεξέλεγκτη διαδικασία. Οι κινάσες των πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς (RIP), η πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση-1 (PARP1), οι οξειδάσες NADPH και οι κλιπίνες έχουν αναγνωριστεί ως πιθανά συστατικά σηματοδότησης της προγραμματισμένης νέκρωσης. Όταν τα κύτταρα υφίστανται κυτταρικό θάνατο με αυτόν τον τρόπο, η ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης διαταράσσεται, έτσι ώστε ενδοκυτταρικά υλικά να απελευθερώνονται στο εξωκυτταρικό περιβάλλον, οδηγώντας σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις από ανοσοποιητικά κύτταρα. Η επακόλουθη τοπική φλεγμονή μπορεί να ευνοήσει την ανάπτυξη του όγκου. Όμως ο νεκρωτικός κυτταρικός θάνατος μπορεί να αξιοποιηθεί για την εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων. Η νέκρωση των κυττάρων ενός ιστού είναι συχνά αποτέλεσμα κάποιου τραυματισμού κ.α. Υπάρχουν θεραπείες που στοχεύουν στην ενεργοποίηση νεκρωτικών σηματοδοτικών μονοπατιών σε καρκινικά κύτταρα για πραγματοποίηση μιας γενικευμένης ανοσολογικής απόκρισης. Με τον τρόπο αυτόν είναι πιθανό να καταστραφούν μελλοντικά και νέα καρκινικά κύτταρα. Με νέκρωση μπορούν να καταστραφούν κύτταρα όγκων με μηχανισμούς αντίστασης στην απόπτωση.[1]

Η απόπτωση, ή PCD τύπου I, περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Kerret και χαρακτηρίζεται από ειδικές μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές των κυττάρων που πεθαίνουν, συμπεριλαμβανομένης της συρρίκνωσης των κυττάρων, της πυρηνικής συμπύκνωσης και κατακερματισμού, της δυναμικής μεμβράνης και της απώλειας πρόσφυσης στους γείτονες ή στην εξωκυτταρική μήτρα. Οι βιοχημικές αλλαγές περιλαμβάνουν τη διάσπαση του χρωμοσωμικού DNA σε εσωτερικά νουκλεοσωμικά θραύσματα, την εξωτερίκευση της φωσφατιδυλοσερίνης και ορισμένες ενδοκυτταρικές διασπάσεις υποστρωμάτων από ειδική πρωτεόλυση. Η απόπτωση είναι ο κυριότερος τύπος κυτταρικού θανάτου που επέρχεται όταν η βλάβη του DNA είναι ανεπανόρθωτη. Δύο βασικές οδοί υπάρχουν για την επαγωγή της απόπτωσης, η οδός των εξωγενών υποδοχέων θανάτου και η ενδογενής οδός των μιτοχονδρίων. Η εξωγενής απόπτωση περιλαμβάνει μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου που επάγονται από εξωκυττάρια σήματα στρες. Η ενδογενής απόπτωση είναι εξαρτώμενη από τα μιτοχόνδρια αλλά μπορεί να είναι ανεξάρτητη ή και όχι από τις κασπάσες.[1]

2.Σχιζοφρένεια και καρκίνος

2.1 Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια

Η σχιζοφρένεια είναι η πιο γνωστή διαταραχή στην οποία τα άτομα εμφανίζουν ψυχωτικά συμπτώματα. Παγκοσμίως, η σχιζοφρένεια επηρεάζει το 1% του πληθυσμού, με τα αρσενικά άτομα να βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο απ' ό,τι τα θηλυκά και τείνουν να εμφανίζουν τα πρώτα συμπτώματα της ασθένειας πολύ πιο γρήγορα. Περιγράφηκε τη δεκαετία του 1890 από τον ψυχίατρο Emil Kraepelin. Συμπεριλαμβάνεται στη λίστα των πιο σοβαρών ασθενειών εξαιτίας της υψηλής θνησιμότητας των ασθενών της, με αποτέλεσμα το προσδόκιμο ζωής των ασθενών αυτών να είναι περίπου 20 χρόνια χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού.

Όπως και κάθε άλλη χρόνια ασθένεια, η σχιζοφρένεια παρουσιάζει σύνθετους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου. Έχει παρατηρηθεί σε οικογένειες πως όσο περισσότερες ακολουθίες DNA μοιράζονται με ένα άτομο που έχει σχιζοφρένεια τόσο υψηλότερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου. Παρόλο που έχουν εντοπιστεί κάποια υποψήφια γονίδια πρόκλησης σχιζοφρένειας, δεν μπορεί να ειπωθεί με βεβαιότητα ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης. Πιθανότατα, η γέννηση σε κάποιο αστικό κέντρο, η μετανάστευση, η χρήση κάνναβης, το στρες, η αύξηση της πατρικής ηλικίας, η ενδομήτρια έκθεση σε ιογενή λοίμωξη και η μειωμένη πρόσληψη

θεραπευτικών στοιχείων κατά την εγκυμοσύνη να επηρεάζουν το ποσοστό εμφάνισης αυτής της ψυχικής διαταραχής. Αναφορικά με την παθοφυσιολογία της νόσου, η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχική διαταραχή οφειλόμενη σε μη φυσιολογική ανάπτυξη του εγκεφάλου. Κατά τη περίοδο εμφάνισης της νόσου (εφηβεία/ πρώιμη ενήλικη ζωή) ο εγκέφαλος υφίσταται την τελευταία περίοδο ωρίμανσης ορμονικά και κοινωνικά. Επιπλέον, κατά την εφηβική ηλικία, παρατηρούνται μεγάλες αλλαγές στη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό και σε σχιζοφρενείς έχει παρατηρηθεί 14% αύξηση της ικανότητας σύνθεσης ντοπαμίνης [98,99,100].

Μελέτες σε διδύμους καθώς και σε οικογένειες με σχιζοφρενείς φανερώνουν πως είναι σε μεγάλο βαθμό κληρονομική διαταραχή, παρόλο που δεν ακολουθεί το Μενδελικό πρότυπο κληρονομικότητας. Η διαγραφή μιας περιοχής στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 22(22q11.2) οδηγεί στη διακοπή της έκφρασης των γονιδίων που εδράζουν στη περιοχή αυτή, όπως το γονίδιο της πρωτεΐνης DGCR8 με αποτέλεσμα την εμφάνιση του συνδρόμου DiGeorge. Πολλοί από αυτούς που παρουσιάζουν τη συγκεκριμένη χρωμοσωμική ανωμαλία θα εμφανίσουν και σχιζοφρένεια. Νεότερες μελέτες έχουν εστιάσει την αιτιολογία της νόσου σε τρεις τύπους γονιδίων, το γονίδιο του υποδοχέα D2 της ντοπαμίνης, τα γονίδια των γλουταμινεργικών νευροδιαβιβαστών και τα γονίδια των τασοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} . Επιπλέον, παράγοντας κινδύνου της νόσου μπορεί να είναι και η αυξημένη ηλικία του πατέρα. Ακόμα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν πως η πρώιμη στέρηση της μητέρας προκαλεί έντονο στρες στα ζώα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση συμπτωμάτων, που ομοιάζουν με αυτά της σχιζοφρένειας.[6]

2.2 Συσχέτιση των νευροδιαβιβαστών

Η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στη δράση της ντοπαμίνης στις υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου. Η πλειοψηφία των ντοπαμινεργικών νευρώνων υπάρχει στο μεσεγκέφαλο, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών σωμάτων της μέλαινας ουσίας που προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα και τον φλοιό. Η ντοπαμίνη που απελευθερώνεται δρα στους υποδοχείς της για να ρυθμίσει την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση. Τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης συνδέονται με την υψηλή ντοπαμινεργική διαβίβαση που παρατηρείται στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. Τα αρνητικά συμπτώματα και οι διαταραχές γνωστικού τύπου πιστεύεται πως οφείλονται σε αλλαγές της διαβίβασης σε άλλη περιοχή του εγκεφάλου, συγκεκριμένα υπεύθυνη είναι η μειωμένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα που παρατηρείται στον προμετωπιαίο φλοιό [101].

2.3 Η υπόθεση της ντοπαμίνης

Το ντοπαμινεργικό σύστημα παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της σχιζοφρένειας και στις σχετικές με αυτήν διαταραχές. Η "ντοπαμινεργική υπόθεση" της σχιζοφρένειας υποθέτει μια υπερδραστηριότητα της ντοπαμίνης στη μεσοκλιμική περιοχή και την υπολειτουργικότητα της ντοπαμίνης σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου όπως ο προμετωπιαίος φλοιός και αναφέρει πως στους σχιζοφρενείς συναντάται μεγαλύτερος αριθμός D2 υποδοχέων από ότι στους υγιείς.[13]

Άμεσες ενδείξεις δυσλειτουργίας του ντοπαμινεργικού συστήματος έχουν προσδιοριστεί είτε με τη χρήση ραδιοενώσεων είτε με την τεχνική της τομογραφίας με εκπομπή ποζιτρονίων (PET). Επιπλέον, μια αλλαγή στη σύνθεση ντοπαμίνης προσδιορίστηκε σε ανθρώπους και ζώα με μελέτη της πρόσληψης και αποθήκευσης του πρόδρομου παράγοντα ντοπαμίνης Ldopa. Με τη χρήση αυτών των τεχνικών, προσδιορίστηκε η υπερευαισθησία στην αμφεταμίνη των ασθενών με σχιζοφρένεια, καθώς η αύξηση απελευθέρωσης της ντοπαμίνης οδήγησε σε επιδείνωση της ψύχωσης. Τέλος, κάποια δεδομένα υπογραμμίζουν τη σημασία της αυξημένης σύνθεσης και απελευθέρωσης της ντοπαμίνης στην

παθογένεση της σχιζοφρένειας, ως συνέπεια της αλλαγμένης προσυναπτικής ντοπαμινεργικής λειτουργίας. Επίσης ανακαλύφθηκε ότι όλα τα αποτελεσματικά αντιψυχωσικά φάρμακα είναι ανταγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης. Η υποτιθέμενη εμπλοκή της ντοπαμίνης στη σχιζοφρένεια είναι συμβατή και με την υψηλή ντοπαμινεργική νεύρωση που παρατηρείται στον προμετωπιαίο φλοιό (περιοχή που εμπλέκεται στην παθολογία της διαταραχής).

Η ντοπαμίνη (Dopamine, DA) είναι μια κατεχολαμίνη, που δρα ως νευροδιαβιβαστής. Ντοπαμινεργικοί νευρώνες εντοπίζονται κυρίως στα βασικά γάγγλια του εγκεφάλου. Δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) ρυθμίζοντας λειτουργίες μείζονος σημασίας για τη ζωή, όπως αυτές της ακούσιας κίνησης, της μνήμης, της μάθησης, της πείνας και αισθημάτων, όπως αυτό της ανταμοιβής. Στο περιφερικό νευρικό σύστημα, η ντοπαμίνη συμμετέχει στη βιοσύνθεση άλλων νευροδιαβιβαστών όπως η νορεπινεφρίνη και η επινεφρίνη στα επινεφρίδια, καθώς και στη ρύθμιση του κυκλοφορικού συστήματος, στην επαναπρόσληψη Na^+ στους νεφρούς κ.α.[26]

Παρόλο που η θεραπευτική δράση όλων των διαθέσιμων αντιψυχωσικών φαρμάκων εξαρτάται από την ικανότητά τους να ανταγωνίζονται τους D2- υποδοχείς, αυτά δρουν και σε άλλους GPCRs του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων άλλων ντοπαμινεργικών υποδοχέων, των υποδοχέων σεροτονίνης, ισταμίνης και τους αδρενεργικούς υποδοχείς. Η υπόθεση της ντοπαμίνης θεωρείται ως η κύρια παθολογική θεωρία για τη σχιζοφρένεια για πάνω από τέσσερις δεκαετίες. Παρόλα αυτά μελέτες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν δείξει και δυσλειτουργίες στη γλουταμινεργική διαβίβαση [102,103].

Οι υποδοχείς ντοπαμίνης ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συνδέονται με πρωτεΐνες G. Η πρωτεΐνη G που είναι προσδεσμένη με τους D2- υποδοχείς ανήκει στην οικογένεια των Gi/O πρωτεϊνών, οι οποίες δρουν ανασταλτικά στην αδενυλική κυκλάση, ενεργοποιούν τα κανάλια ιόντων K^+ , αναστέλλουν τους διαύλους Ca^{2+} , ρυθμίζουν το μονοπάτι των MAP κινασών και την δραστικότητα της Akt [104]. Υπάρχουν πέντε τύποι υποδοχέων ντοπαμίνης (DR), συμπεριλαμβανομένων των DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 και DRD5, οι οποίοι διακρίνονται σε δύο μεγάλες ομάδες: τους υποδοχείς που μοιάζουν με τους D1 (DRD1 και DRD5) και τους υποδοχείς που μοιάζουν με τους D2 (DRD2, DRD3 και DRD4). Τα νευροληπτικά φάρμακα προσδένονται σε αυτούς τους υποδοχείς με ποικίλλουσα ισχύ. Ωστόσο, η κλινική αποτελεσματικότητα των παραδοσιακών νευροληπτικών φαρμάκων συσχετίζεται έντονα με την σχετική τους ικανότητα να αποκλείουν τους D2 υποδοχείς στο μεσομεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου. Το άτυπο φάρμακο κλοζαπίνη έχει υψηλή συγγένεια για τον υποδοχέα D4, κάτι που ίσως ερμηνεύει τη μικρή της τάση να προκαλεί εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τη δράση των νευροληπτικών φαρμάκων ανταγωνίζονται ουσίες που αυξάνουν τη συγκέντρωση της ντοπαμίνης, όπως για παράδειγμα η L-dopa και οι αμφεταμίνες.[26]

2.4 Η υπόθεση του γλουταμικού

Το γλουταμικό είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του εγκεφάλου και ο ρόλος του ανάπτυξη σχιζοφρένειας ερευνάται από το 1949 [105]. Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση λόγω των δράσεων των φαρμάκων που μπλοκάρουν τους υποδοχείς γλουταμικού NMDA. Έχει αποδειχθεί ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA συμβάλλουν σε αυξημένη απελευθέρωση γλουταμικού στον προμετωπιαίο φλοιό. Αυτό το γεγονός αυξάνει την πιθανότητα της γλουταμινεργικής νευροδιαβίβασης σε υποδοχείς που δεν είναι NMDA, οδηγώντας στην εμφάνιση

ψυχωτικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένων τόσο των θετικών όσο και των αρνητικών συμπτωμάτων σχιζοφρένειας.[26]

2.5 Φαρμακευτική αγωγή κατά της σχιζοφρένειας-αντιψυχωτικά

Τα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ρυθμίσουν τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών και των νευρορρυθμιστών όπως το γ-αμινοβουτυρικό οξύ, το γλουταμικό, η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η νορεπινεφρίνη στον εγκέφαλο, και συνεπώς επηρεάζουν τη νευρωνική δραστηριότητα. Η νευρωνική δραστηριότητα στο μικροπεριβάλλον του όγκου μπορεί να προάγει την ανάπτυξη και την επέκταση του γλοιώματος. Υπάρχουν ολοένα και περισσότερες ενδείξεις ότι εκτός από τη χρήση τους στη θεραπεία της ψυχικής διαταραχής, τα αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητικά της διάθεσης φάρμακα έχουν κλινικές δυνατότητες για τη θεραπεία του καρκίνου. Τα φάρμακα αυτά έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την κακοήγη εξέλιξη του γλοιώματος στοχεύοντας σε μονοπάτια σηματοδότησης που σχετίζονται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση ή την εισβολή/μετανάστευση ή αυξάνοντας την ευαισθησία των κυττάρων του γλοιώματος σε συμβατική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.[26]

Η χορήγηση των τυπικών αντιψυχωσικών περιορίζεται λόγω της πρόκλησης ανεπιθύμητων εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων, όπως ακαθισία, οξεία δυστονία, παρκινσονισμό και όψιμη δυσκινησία, υπερπρολακτιναιμίας και νοητικής θόλωσης. Χαρακτηριστικό της φαρμακολογίας των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι η συνδυαστική δράση τους ως ανταγωνιστές του υποδοχέα σεροτονίνης 5HT₂ και του D₂-υποδοχέα. Τα άτυπα αντιψυχωσικά ανακαλύφθηκαν μεταγενέστερα, λόγω του περιορισμού που εμφάνιζαν τα τυπικά αντιψυχωσικά σε ό,τι αφορά τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και την επίδραση τους κυρίως στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Έχει αποδειχθεί ότι σε κλινικά αποτελεσματικές δόσεις προκαλούν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε αντίθεση με τα τυπικά αντιψυχωσικά. Βέβαια πολλά φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ακαθισίας (εξωπυραμιδικό σύμπτωμα). Παρόλα αυτά, τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν ποικίλες άλλες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένων την αύξηση του βάρους και των επιπέδων γλυκόζης και χοληστερόλης με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων [106, 107,108].

Γενικά, τα φάρμακα αυτά χωρίζονται σε τυπικά αντιψυχωσικά (TAP), τα οποία αναφέρονται ως φάρμακα πρώτης γενιάς, και τα άτυπα αντιψυχωσικά (AAP), που αναφέρονται ως φάρμακα δεύτερης γενιάς φάρμακα, με βάση την αντίληψη ότι τα AAPs έχουν μειωμένες παρενέργειες όπως ο παρκινσονισμός και η όψιμη δυσκινησία, και τελικά καλύτερο προφίλ όσον αφορά την κοινωνική και γνωστική βελτίωση. Ωστόσο, αυτή η διάκριση έχει αμφισβητηθεί από διάφορους συγγραφείς[109,110], υποδεικνύοντας ότι κάθε αντιψυχωτικό είναι μοναδικό.

Στη δεκαετία του 1970, τα AAP εισήχθησαν μέσω της κλοζαπίνης, ενός πρωτότυπου φαρμάκου που αποδείχθηκε ότι ήταν πολύ αποτελεσματικό όχι μόνο για την τη θεραπεία των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, αλλά και για τη μείωση των αρνητικών και γνωστικών προβλημάτων που σχετίζονται με τη διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της ισχυρής μείωσης των παρενεργειών που σχετίζονται με την κινητική λειτουργία. Καθώς η εισαγωγή των TAP υπήρξε επαναστατική στη μείωση της νοσηλείας και των θανάτων των σχιζοφρενών και ψυχωσικών ασθενών, η ανακάλυψη της κλοζαπίνης και στη συνέχεια άλλων AAP, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική ανάκαμψη αυτών των ασθενών όσον αφορά τη νόσηση και την ενσωμάτωση στην κοινωνία. Τα οφέλη της κλοζαπίνης έχουν δυστυχώς αντισταθμίζονται από τις πιθανές παρενέργειές της, όπως ο κίνδυνος των σοβαρών

αιματολογικών επιδράσεων και της αύξησης του σωματικού βάρους, και αυτό έχει περιπλέκει τη χρήση της, αναγκάζοντας τους κλινικούς γιατρούς να εκτελούν υποχρεωτική φαρμακευτική και την παρακολούθηση του αίματος [111].

Ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται αγωνιστής(ή διεγέρτης) κάποιων υποδοχέων,όταν διαθέτει χημική συγγένεια και ενδογενή δραστικότητα για τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Ένα φάρμακο χαρακτηρίζεται ως ανταγωνιστής (ή αναστολέας) κάποιων υποδοχέων,όταν διαθέτει χημική συγγένεια αλλά στερείται ενδογενούς δραστικότητας για τους συγκεκριμένους υποδοχείς. Ένα φάρμακο με μικρή ή μεγάλη συγγένεια για ένα είδος υποδοχέων,αλλά μικρή ενδογενή δραστικότητα ονομάζεται μερικός ή ατελής αγωνιστής. Ένας αγωνιστής (ή διεγέρτης) είναι μια χημική ουσία που δεσμεύεται σε κάποιο υποδοχέα ενός κυττάρου και προκαλεί μια απόκριση από το εν λόγω κύτταρο. Οι αγωνιστές συχνά μιμούνται τη δράση μιας φυσικής ουσίας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένας αγωνιστής προκαλεί μια δράση, ένας ανταγωνιστής (ή αναστολέας) αναστέλλει τη δράση του αγωνιστή και ένας αναστροφος αγωνιστής προκαλεί μια δράση αντίθετη προς εκείνη του αγωνιστή. Οι μερικοί αγωνιστές είναι αγωνιστές που δεν προκαλούν την ίδια μέγιστη απάντηση όπως ένας «πλήρης» αγωνιστής.Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αγωνιστική δράση εξαρτάται από τη χημική συγγένεια του συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα προς ένα μεταγωγό μόριο. Έτσι, ένας πλήρης αγωνιστής δημιουργεί ένα σύμπλοκο με υψηλή χημική συγγένεια προς ένα μεταγωγό μόριο ενώ ένα σύμπλοκο μερικού αγωνιστή-υποδοχέα έχει μια μικρότερου βαθμού συγγένεια προς ένα μεταγωγό μόριο και συνεπώς δεν μπορεί να προκαλέσει την πλήρη απόκριση.[76]

Χαρακτηριστικό της φαρμακολογίας των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι η συνδυαστική δράση τους ως ανταγωνιστές του υποδοχέα σεροτονίνης 5HT₂ και του D₂- υποδοχέα. Τα άτυπα αντιψυχωσικά ανακαλύφθηκαν μεταγενέστερα, λόγω του περιορισμού που εμφάνιζαν τα τυπικά αντιψυχωσικά σε ό,τι αφορά τα εξωπυραμιδικά συμπτώματα και την επίδραση τους κυρίως στα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Έχει αποδειχθεί ότι σε κλινικά αποτελεσματικές δόσεις προκαλούν λιγότερα εξωπυραμιδικά συμπτώματα σε αντίθεση με τα τυπικά αντιψυχωσικά. Βέβαια πολλά φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ακαθισίας (εξωπυραμιδικό σύμπτωμα). Παρόλα αυτά, τα άτυπα αντιψυχωσικά προκαλούν ποικίλες άλλες παρενέργειες συμπεριλαμβανομένων την αύξηση του βάρους και των επιπέδων γλυκόζης και χοληστερόλης με αποτέλεσμα την πιθανή πρόκληση διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων [112]. Η ολανζαπίνη, η ρισπεριδόνη και η κουετιαπίνη είναι χαρακτηριστικοί εκπρόσωποι άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων. Τα άτυπα αντιψυχωσικά εμφανίζουν μειωμένη συγγένεια έναντι των D₂ ντοπαμινεργικών υποδοχέων σε σχέση με τα τυπικά αντιψυχωσικά και δεσμεύονται ασθενέστερα σε αυτούς, συγκριτικά με τη ντοπαμίνη, με αποτέλεσμα να αποδεσμεύονται πιο γρήγορα[74,75,113]

Μελετήσαμε τις κυτταροτοξικές επιδράσεις αυτών των ενώσεων και διαπιστώσαμε επίσης την έκφραση των υποδοχέων D₂ (D₂ R) σε αυτά τα κύτταρα. Αν και διάφοροι χημειότυποι ανταγωνιστών D₂ R, συμπεριλαμβανομένων των φαινοθειαζινών και των φαινυλοβουτυλοπιπεριδινών, ήταν αποτελεσματικοί έναντι των καλλιέργειών κυτταρικών σειρών GBM, ο εξαιρετικά εκλεκτικός ανταγωνιστής ρεμοξιπρίδη δεν είχε αντικαρκινική δράση σε βιολογικά σχετικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, η επαγόμενη από τον ανταγωνιστή D₂ R κυτταροτοξικότητα σε καλλιέργειες μονοστρωματικών κυττάρων ήταν ανεξάρτητη από το αν τα κύτταρα εξέφραζαν D₂ R. Αντίθετα, η κυτταροτοξικότητα σχετιζόταν με μια ταχεία, υψηλού μεγέθους ροή ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια, η οποία στη συνέχεια προκαλούσε αποπόλωση και απόπτωση. Ο αποκλεισμός αυτής της ροής προστάτευσε τις κυτταρικές σειρές GBM U87MG, U251MG και A172. Συνολικά, τα δεδομένα

αυτά υποδηλώνουν ότι η κυτταροτοξικότητα αυτών των ανταγωνιστών D2 R περιλαμβάνει μηχανισμούς σηματοδότησης ασβεστίου και όχι ανταγωνισμό D2 R. Η επαναπροσδιορισμός των υφιστάμενων φαρμάκων θα πρέπει να επικεντρώνεται στον πρώτο και όχι στον τελευταίο μηχανισμό[114].

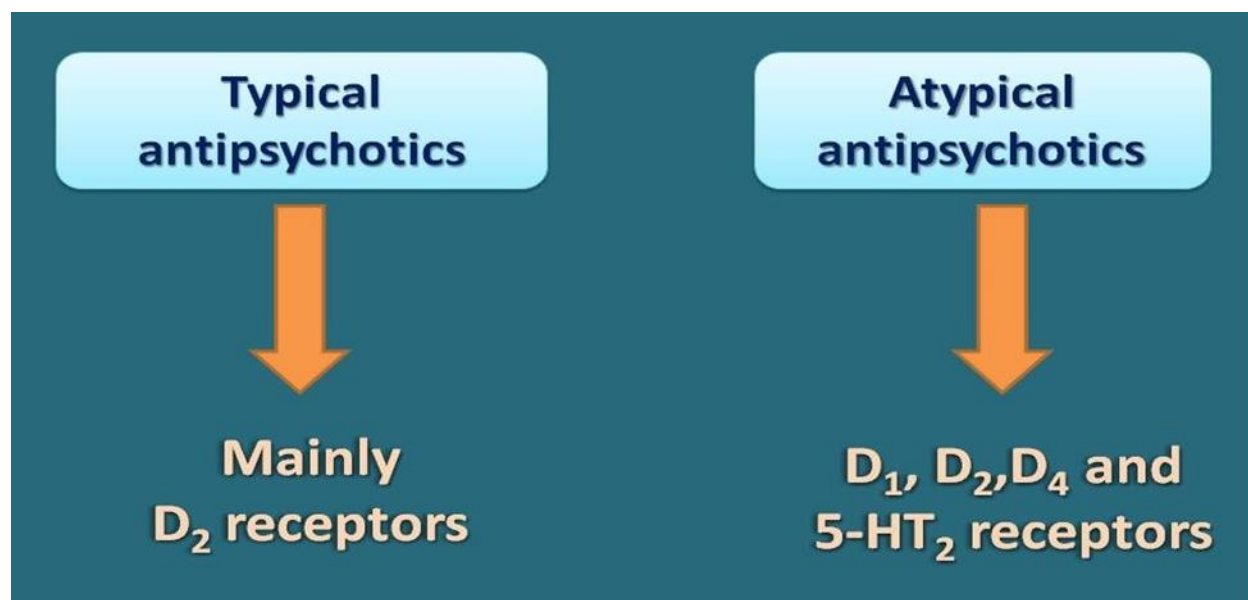
Τα άτυπα ή νέα ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωσικά αποτελούν τα φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας και των ψυχώσεων. Κοινό χαρακτηριστικό τόσο των άτυπων, όσο και των τυπικών αντιψυχωσικών είναι ο αποκλεισμός των υποδοχέων της ντοπαμίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τα άτυπα διαφέρουν, όμως, σε δομή και δράση από τα τυπικά αντιψυχωσικά και οι διαφορές συνοψίζονται στις ακόλουθες:

1. αποτελεσματικότητα έναντι των αρνητικών, αλλά και των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας
2. αποτελεσματικότητα συχνά σε περιπτώσεις που δεν ενδείκνυνται τα τυπικά αντιψυχωσικά
3. σπάνια εκδήλωση κινητικών ανεπιθύμητων ενεργειών[72]

Atypical antipsychotics in clinical use

- Aripiprazole
- Amisulpride
- Clozapine
- Olanzapine
- Quetiapine
- Risperidone
- Ziprasidone
- Zotepine

Εικόνα 4. Άτυπα αντιψυχωτικά σε κλινική χρήση



Εικόνα 5. Υποδοχείς άτυπων και τυπικών αντιψυχωσικών

2.6 Ποσοστό εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

Το 1970, όταν ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας παρατήρησε μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στους ασθενείς. Πλέον υπάρχουν δεκάδες επιστημονικές μελέτες που αναφέρουν είτε μειωμένη συννοσηρότητα μεταξύ σχιζοφρένειας και καρκίνου[115] είτε αυξημένη [116] για διάφορους τύπους καρκίνου. Για παράδειγμα, μια μετα- ανάλυση με 500.000 συμμετέχοντες έδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και μειωμένο κίνδυνο για μελάνωμα και καρκίνο του πνεύμονα[117]. Έχει αποδειχθεί ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας έναντι του γενικού πληθυσμού. Η σχέση μεταξύ καρκίνου και σχιζοφρένειας δεν είναι απλή και μπορεί να φαίνεται παράδοξη. Υπάρχουν παράγοντες που καθορίζουν την αλληλεπίδραση τους συμπεριλαμβανομένων της κατάχρησης ουσιών, την άσκηση, τη διατροφή, τις επιδράσεις της θεραπείας, την υπερπρολακτιναιμία, την παχυσαρκία και το κάπνισμα[118].

Είναι γνωστό ότι άτομα διαγνωσμένα με σχιζοφρένεια εμφανίζουν διπλάσια ποσοστά καπνίσματος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, γεγονός που θα έπρεπε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα[119]. Αντιθέτως, υπάρχουν αρκετές μελέτες που διαπιστώνουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε σχιζοφρενείς ασθενείς [120, 121, 122, 123]. Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στη διατύπωση θεωριών ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια μπορεί να έχουν δραστικά ογκοκατασταλτικά γονίδια ή ενισχυμένη δραστικότητα των κυττάρων φυσικών φόνων (Natural Killer Cells)[124].

Άλλες υποθέσεις υποστηρίζουν ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς ως θεραπεία, μπορεί να έχουν αντι-νεοπλασματικές δράσεις χωρίς να έχουν διευκρινιστεί ακριβώς οι μοριακοί μηχανισμοί που συμμετέχουν[125]. Επίσης μπορεί να ενισχύουν την επίδραση κάποιων αντικαρκινικών φαρμάκων και είναι πιθανό να αναστέλλουν τον μεταβολισμό προκαρκινογόνων ουσιών σε δραστικές καρκινογόνες ουσίες[126].

Οι ερευνητές έχουν ενδιαφερθεί για τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών στον καρκίνο λόγω του μειωμένου κινδύνου ορισμένων καρκίνων, ιδίως του καρκίνου του προστάτη και του παχέος εντέρου, που έχει βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια παρά τα σημαντικά ευρύτερα μειονεκτήματα. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένες μοριακές μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι τα αντιψυχωσικά ενδέχεται να έχουν αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις στα καρκινικά κύτταρα. Σε μια δανική μελέτη με βάση τον πληθυσμό που δημοσιεύθηκε το 2006, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν χρησιμοποιήσει ποτέ αντιψυχωσικά πρώτης γενιάς (FGAs), τόσο οι γυναίκες όσο και οι άνδρες που χρησιμοποιούσαν FGAs παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού και οι γυναίκες παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Αντικαρκινική δράση μέσω ανταγωνιστικής επίδρασης στον υποδοχέα DRD2 της ντοπαμίνης έχει επίσης αποκαλυφθεί. Αυξημένη έκφραση του DRD2 σε καρκινικά κύτταρα αποδείχθηκε από τους Diakatos et al.[127] Αναφέρθηκε ότι ο ανταγωνιστής DRD2 ασκεί την αντικαρκινική του δράση με μερική ενεργοποίηση της οδού cAMP/PKA.

Σε μελέτη της Ana Cristina Andreazza [128] σε 32 ασθενείς με διπολική διαταραχή τύπου Ι οι οποίοι βρίσκονταν σε αγωγή με αντιψυχωσικά (αλοπεριδόλη, σουλπιρίδη, λεβομεπρομαζίνη), σταθεροποιητές της διάθεσης (λίθιο, καρβαμαζεπίνη, βαλπροϊκό οξύ, λαμοτριγίνη), βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, κλοναζεπάμη) και αντικαταθλιπτικά (αμιτρυπτιλίνη, φλουοξετίνη, σερταλίνη) σε διάφορους συνδυασμούς παρατηρήθηκαν αυξημένες βλάβες στο DNA των ασθενών σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι βλάβες ήταν ανάλογες της σοβαρότητας των μανιακών ή καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Σε in vitro μελέτη των ψυχοτρόπων φαρμάκων που ελάμβαναν οι ασθενείς δεν

βρέθηκαν να προάγουν γενετικές βλάβες. Στη μελέτη των Bigatti et al. [129] σε ψυχιατρικούς ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν αγωγή με ψυχοτρόπα φάρμακα διαπίστωσαν αύξηση. Σε πιο πρόσφατη μελέτη της Jaqueline Nascimento Picada [130] κατά την οποία χορηγήθηκε το αντιψυχωτικό αριπιπραζόλη σε ποντίκια παρατηρήθηκαν αυξημένες βλάβες στο DNA στο αίμα αλλά όχι μεταλλαξιογόνες επιδράσεις. Σε μια ακόμη πιο πρόσφατη *in vitro* κυτταρογενετική μελέτη των Basak Togar [131] για την επίδραση τριών αντιψυχωτικών, της ολανζαπίνης, της ρισπεριδόνης και της κουετιαπίνης στο γενετικό υλικό διαπίστωσαν ότι οι ουσίες αυτές δεν προάγουν την γονοτοξικότητα αλλά σε υψηλές δόσεις είναι κυτταροτοξικές.

Στα αποτελέσματα της *in vitro* κυτταρογενετικής μελέτης της Ακριτοπούλου Κυριακής [76] για την αξιολόγηση της γονοτοξικότητας των ψυχοφαρμάκων κλοζαπίνης, ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης, ζιπρασιδόνης, διαζεπάμης, αλπραζολάμης, λοραζεπάμης και βρωμαζεπάμης διαπιστώθηκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη αυξημένη συχνότητα των SCEs σε όλες τις καλλιέργειες λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος υγιών αιμοδοτών μετά την επίδραση των ανωτέρω φαρμάκων κάτι που επιβεβαιώνει την γονοτοξική τους δράση. Σε κάποια από αυτά (κλοζαπίνη, διαζεπάμη, αλπραζολάμη, λοραζεπάμη, βρωμαζεπάμη και βαλπροϊκό οξύ) διαπιστώθηκε επίσης στατιστικά σημαντική μείωση του PRI σε υψηλές συγκεντρώσεις των φαρμάκων.

Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξε και η *in vitro* κυτταρογενετική μελέτη του Κατσιούλη Ευάγγελου [78] για τα ψυχοτρόπα φάρμακα ζιπραζιδόνη, λεβομεπρομαζίνη, αμισουλπρίδη, αριπιπραζόλη, παλιπεριδόνη, περφεναζίνη, κουετιαπίνη και σουλπιρίδη. Συγκεκριμένα μετά την επίδραση των ανωτέρω φαρμάκων σε καλλιέργειες λεμφοκυττάρων του περιφερικού αίματος υγιών αιμοδοτών διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των SCEs. Παράλληλα στις υψηλές συγκεντρώσεις των φαρμάκων, σε κάποια (λεβομεπρομαζίνη, αμισουλπρίδη, σουλπιρίδη, αριπιπραζόλη, περφεναζίνη) παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των PRI και MI, ενώ στα υπόλοιπα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των PRI και MI.

Οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις των αντιψυχωσικών παραγόντων στον καρκίνο έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον, επειδή επιδημιολογικές μελέτες έχουν έδειξαν ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν χαμηλότερο από αναμενόμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου [132]. Έχει προταθεί ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα παίζουν ρόλο σε αυτή την φαινόμενο, με αρκετές μελέτες *in vitro* που υποστηρίζουν τα αντικαρκινικά αποτελέσματα [82]. Ωστόσο, ορισμένες προκλινικές μελέτες και μελέτες διαλογής φαρμάκων έχουν παράσχει αντιφατικά στοιχεία, σύμφωνα με τα οποία διάφορα αντιψυχωσικά είναι σχετίζονται με καρκινογένεση [134], και μια ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα αντιφατικά αποτελέσματα από εργαστηριακά πειράματα, με τα πρώτα να υποδηλώνουν αντικαρκινικά ιδιότητα, ενώ μελέτες σε τρωκτικά έχουν υποδείξει ότι ορισμένα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ρισπεριδόνης, αυξάνουν τους κινδύνους ορισμένων καρκίνων [135].

3.Επαναστόχευση αντιψυχωτικών φαρμάκων

3.1 Επαναστόχευση φαρμάκων και καρκίνος

Μια προσέγγιση για την επιτάχυνση της διαθεσιμότητας νέων φαρμάκων είναι η επανατοποθέτηση των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί για άλλες ενδείξεις ως αντικαρκινικοί παράγοντες. Το σημαντικότερο πλεονέκτημα της φαρμακευτικής επαναστόχευσης φαρμάκων είναι ότι τα φαρμακοκινητικά, φαρμακοδυναμικά και τοξικά προφίλ των φαρμάκων είναι καλά τεκμηριωμένα . Η

κατανόηση του τρόπου με τον οποίο τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με DNA και πώς προκαλούν βλάβες στο DNA μπορούν να βοηθήσουν στο σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών και ειδικά στοχευμένων θεραπευτικών φαρμάκων με λιγότερες παρενέργειες. Επίσης, ο σχεδιασμός θεραπευτικών μεθόδων με φάρμακα που βρίσκονται ήδη σε κλινική χρήση συντομεύει τη διαδικασία και να μειώσει το κόστος της έρευνας[7,8,25].

Τελευταία, έχουν εισαχθεί αρκετά νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που αναστέλλουν αποτελεσματικά την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των όγκων. Ωστόσο, η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου είναι μια χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία, η οποία απαιτεί περίπου 1 δισεκατομμύριο δολάρια και σχεδόν δέκα χρόνια, με μόνο μια μειοψηφία των αρχικά αποτελεσματικά αντικαρκινικά φάρμακα πειραματικά να είναι τελικά αποτελεσματικά σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων για τη θεραπεία του καρκίνου είναι μια βέλτιστη εναλλακτική λύση, καθώς η ασφάλεια των φαρμάκων αυτών έχει προηγουμένως δοκιμαστεί, και έτσι, σε περίπτωση επιτυχημένων προκλινικών μελετών, μπορούν να εισαχθούν ταχύτερα και με χαμηλότερο κόστος σε κλινικές δοκιμές φάσης 3.

Η χημειοθεραπεία διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου, σε πολλές τύπους καρκίνου, παρά την αρχική ευπάθεια στη χημειοθεραπεία, τα καρκινικά κύτταρα γίνονται ανθεκτικά στα φάρμακα με την πάροδο του χρόνου μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως μεταλλάξεις του DNA που οδηγούν σε αναστολή και αποικοδόμηση του φαρμάκου, καθιστώντας έτσι αναγκαία την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων για μια ποικιλία ασθενειών έχει αναδειχθεί ως μια οικονομικά και χρονικά αποδοτική στρατηγική σε σύγκριση με την παραδοσιακή ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου.[9]

Επιδημιολογικές μελέτες σε μια μεγάλη ομάδα σχιζοφρενών πληθυσμού ασθενών έχουν δείξει μειωμένη επίπτωση καρκίνου σε ασθενείς με που υποβάλλονται σε θεραπεία για την ψύχωση. Μια πληθυσμιακή μελέτη σε ΗΠΑ, το Ισραήλ, την Ευρώπη, την Ασία και την Αφρική έδειξε σημαντικά μειωμένη μείωση του καρκίνου τυποποιημένες αναλογίες επίπτωσης σε σχιζοφρενικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ψυχωσική θεραπεία σε σύγκριση με μη σχιζοφρενικούς ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο. Μια δοκιμασία ενζυμικής αναστολής με το πλήρες μήκος του ανθρώπινου 17-b-HSD10 προσδιορίζει τη ρισπεριδόνη ως υποψήφιο για επαναπρογραμματισμό φαρμάκων. Όταν διατυπώνεται με ρουμανικό οξύ, η ρισπεριδόνη επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του προστάτη PC3 in vitro και επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου του καρκίνου του προστάτη PC3 in vivo σε ξενομοσχεύματα σε ποντίκια, παρουσιάζοντας μια ευκαιρία για επαναπροφίλ της ρισπεριδόνης ως θεραπεία του καρκίνου.

Ο επαναπροσδιορισμός του προφίλ των φαρμάκων (ή επαναχρησιμοποίηση ή επανατοποθέτηση), είναι μια εμπορικά ελκυστική οδός προς νέες θεραπείες, δεδομένου ότι μειώνει τους κινδύνους κατά τη διαδικασία ανάπτυξης με την αξιοποίηση των γνωστών προφίλ ασφάλειας και φαρμακοκινητικής των φαρμάκων. Συγκεκριμένα, παρουσιάζουμε την ευρέως χρησιμοποιούμενη αντιψυχωσική θεραπεία ρισπεριδόνη ως πιθανή θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη και άλλα αδενοκαρκινώματα. Συμπερασματικά, σε αντίθεση με την πλειονότητα (90%) των υφιστάμενων φαρμάκων, αυτά τα ψυχιατρικά φάρμακα μπορούν να διεισδύσουν με επιτυχία. Έτσι, αυτά τα ψυχιατρικά φάρμακα με αντικαρκινικά δραστηριότητες προσφέρουν νέες ελπίδες για τους ασθενείς όπως π.χ. ασθενείς με καρκίνο του εγκεφάλου.[20]

3.2 Μηχανισμοί των αντιψυχωσικών φαρμάκων για τη βελτίωση θεραπείας του καρκίνου- Μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης που σχετίζονται με τον καρκίνο.

Τα κύτταρα αλληλεπιδρούν με το περιβάλλον και μεταξύ τους χρησιμοποιώντας πολύπλοκα δίκτυα κυτταρικής σηματοδότησης. Η ανταπόκριση στα εξωκυττάρια σήματα σχετίζεται με τη διατήρηση της ομοιόστασης του κυττάρου αλλά και ζωτικής φύσεως ιδιοτήτων όπως είναι η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, η κινητικότητα και η απόπτωση. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν και άλλες φαρμακολογικές ιδιότητες όπως ο μεταβολισμός, το κυτταρικό στρες, η ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, η επιβίωση και η απόπτωση μέσω τη διαμόρφωση κυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών, όπως η PI3K/Akt/GSK-3β, η STAT3 και η ενδοκυτταρική σηματοδότηση που σχετίζεται με το wingless (Wnt). Συνολικά, τα αντιψυχωσικά είναι σε θέση να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω της διαμόρφωσης διαφορετικών κυτταρικών μονοπατιών.[79]

- Σηματοδότηση μέσω JAK / STAT που προκαλείται από αντιψυχωσικά.

Η οδός σηματοδότησης JAK/STAT περιλαμβάνει μια αλυσίδα αλληλεπιδράσεων σε ένα κύτταρο, η οποία επηρεάζει τον κυτταρικό θάνατο και τον σχηματισμό όγκων. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα ενεργοποιούν το μονοπάτι JAK/STAT και αυτό συμβάλλει στη μείωση του όγκου. Η αριπιπραζόλη προάγει την απόπτωση στα κύτταρα γλοιώματος U251 και καταστέλλει τη μεταναστευτική δραστηριότητα τους, αναστέλλοντας την οδό PI3K/STAT3 και την ενεργοποίηση της Src, μιας ογκογόνου κινάσης τυροσίνης.[79]

- PI3K / Akt μονοπάτι

Ο αποκλεισμός των πρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας ή των διακυτταρικών στόχων που αυξάνουν την κυτταρική επιβίωση, μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του κυτταρικού θανάτου [91]. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης D2, διαμορφώνουν τα επίπεδα και τη δραστηριότητα δύο παράλληλων μονοπατιών στα κύτταρα, του AKT (γνωστού και ως πρωτεϊνική κινάση B (PKB))/κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου-3 (GSK-3), και wingless (Wnt) σχετιζόμενη με την ενδοκυτταρική σηματοδότηση [92]. Η AKT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλαπλές ενδοκυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού, του κυτταρικού στρες, της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου, της ρύθμισης του μεγέθους των νευρικών κυττάρων, της επιβίωσης, της απόπτωσης [93,92] και τη λειτουργία του εγκεφάλου. Έτσι, η απορρύθμιση των AKT μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την παθογένεια του καρκίνου, τη μεταβολική δυσλειτουργία και την ψυχικές διαταραχές [93,94]. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν συσχέτισμό της καρκινογένεσης με μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν την οικογένεια των PI3K καθώς και μορίων στόχων που ενεργοποιούνται από αυτές καθοδικά.

Οι κινάσες της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 είναι λιπίδια που ενεργοποιούνται με την σύνδεση αυξητικών παραγόντων στους υποδοχείς τους (RTKs) ή/και μέσω μεταλλάξεων στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο PTEN. Οι PI3K κινάσες καταλύουν εν συνεχεία τη φωσφορυλίωση της PIP2 σε PIP3 (3,4,5-τριφωσφορική φωσφατιδυλο-ϊνοσιτόλη) δεσμεύεται στην AKT (ή πρωτεϊνική κινάση B) και την μετατοπίζει στο κυτταρόπλασμα. Εκεί η AKT φωσφορυλιώνεται από την PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1) στα κατάλοιπα της θρεονίνης (Thr308) και της σερίνης (S473). Για να ενεργοποιηθεί ωστόσο απαιτείται η φωσφορυλίωση της σε μια δεύτερη θέση από την πρωτεϊνική κινάση mTOR (στόχος ραπαμυκίνης των θηλαστικών), μέλος του συμπλόκου mTORC2 [94].

Η ενεργοποίηση του Akt οδηγεί σε ενεργοποίηση είτε του mTORC1 είτε του mTORC2, τα οποία είναι απαραίτητα για την προαγωγή της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των φυσιολογικών κυττάρων και για την αναστολή της απόπτωσης. Με την ενεργοποίηση της AKT πυροδοτείται η φωσφορυλίωση μορίων που κατέχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην κυτταρική επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας FOXO. Με την φωσφορυλίωση του ο FOXO παραμένει ανενεργός στο κυτταρόπλασμα και αδυνατεί να επάγει κυτταρικό θάνατο. Επίσης, η AKT αναστέλλει την GSK3 που ρυθμίζει το μεταβολισμό και την επιβίωση του κυττάρου. Τέλος, η AKT φωσφορυλιώνει και αναστέλλει το σύμπλοκο TSC1/2, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιεί το mTOR1, που με τη σειρά του φωσφορυλιώνει την κινάση S6, η οποία ελέγχει σημαντικά την πρωτεϊνοσύνθεση.

Η mTOR είναι μια μεγάλη πρωτεϊνική κινάση που υπάρχει σε δύο διακριτά σύμπλοκα εντός των κυττάρων τα οποία ονομάζονται GbL, raptor και rictor [94]. Αυτή η οδός ρυθμίζεται προς τα πάνω σε διάφορους καρκίνους και έχει μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη της νόσου. Οι περισσότερες από τις δράσεις που παρέχονται από τους αντιψυχωσικούς παράγοντες φαίνεται ότι συμβαίνουν με την αναστολή της οδού PI3K / Akt. [79]

Η GSK-3 είναι πρωτεϊνική κινάση που αδρανοποιείται με φωσφορυλίωση, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στη νευροανάπτυξη, στη διαφοροποίηση και την ανάπτυξη, στην ενδοκυτταρική διακίνηση, στην απόπτωση, στη ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων και στη συναπτική πλαστικότητα στον εγκέφαλο [95,96,97].

- Wnt / β-κατενίνη

Η οδός Wnt / β-κατενίνης είναι μια οδός μεταγωγής σήματος, που συμβάλλει σε διεργασίες όπως η μετανάστευση κυττάρων και η εμβρυογένεση και επηρεάζει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των καρκινικών βλαστοκυττάρων. Επιπλέον, η ολανζαπίνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων γλοιώματος που οι ιδιότητές τους ομοιάζουν αυτές των βλαστοκυττάρων και προάγει τη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων σε κύτταρα που μοιάζουν με ολιγοδενδροκύτταρα με αναστολή της οδού σηματοδότησης Wnt / β-κατενίνης και ενεργοποίηση του CaSR.[79]

- AMPK pathway

Η οδός AMPK διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ρύθμιση του όγκου των κυττάρων, του μεταβολισμού και της αυτοφαγίας. Η θειοριδαζίνη μειώνει τη βιωσιμότητα των κυττάρων γλοιοβλαστώματος και των κυττάρων που μοιάζουν με καρκινικά στελέχη και αυξάνει την αυτοφαγία και την απόπτωση στα κύτταρα GB48401 και U87MG μέσω ενεργοποίησης της AMPK. Επιπλέον, η ολανζαπίνη προάγει την απόπτωση και τη νέκρωση σε κυτταρικές σειρές γλοιοβλαστώματος μέσω της μείωσης του φωσφορυλιωμένου AMPK. Το βαλπροϊκό οξύ σε συνδυασμό με τη γκεφτινίμη αναστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων γλοιώματος U87 και T98, μια δράση που περιλαμβάνει αποπτωτικούς και αυτοφαγικούς μηχανισμούς όπως σηματοδότηση LKB1/AMPK.[79]

- Γονίδια και πρωτεΐνες απόπτωσης

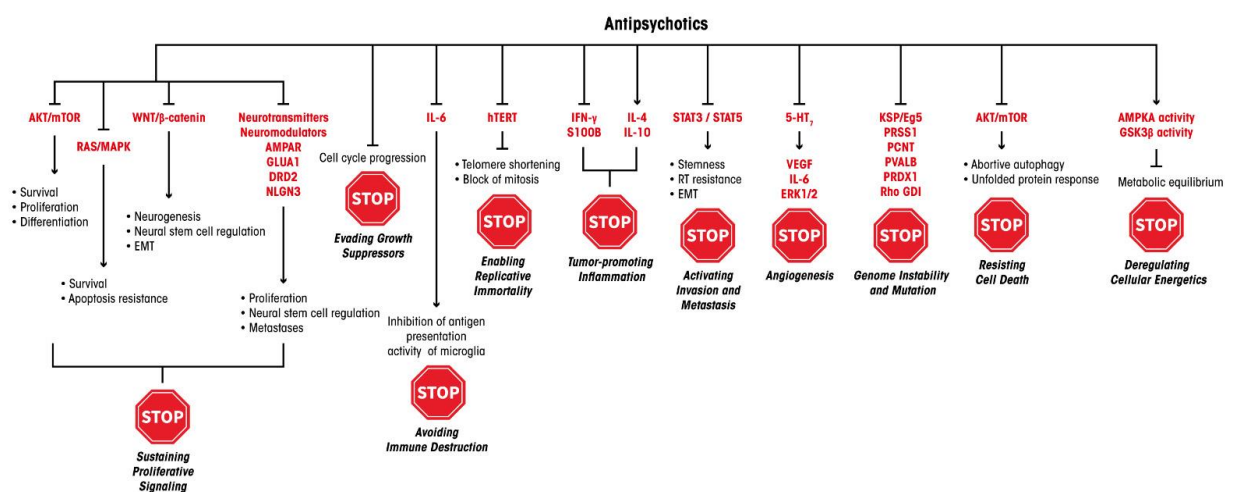
Η οδός απόπτωσης ρυθμίζεται από διάφορα γονίδια ή/και πρωτεΐνες, που είναι στόχος πολλών αντιψυχωσικών παραγόντων, οδηγώντας τελικά σε μη προγραμματισμένη απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Οι Mu et al.2014, δείξαν ότι η θειοριδαζίνη προάγει τον κυτταρικό θάνατο και την απόπτωση κυττάρων στα κύτταρα του γαστρικού καρκίνου μειώνοντας τα μόρια προκασπάσης, αποτέλεσμα που παρατηρείται επίσης στην απόπτωση των κυττάρων πνεύμονα που μοιάζουν με τα βλαστοκύτταρα.[79]

- Σηματοδοτικό μονοπάτι MAPK κινασών

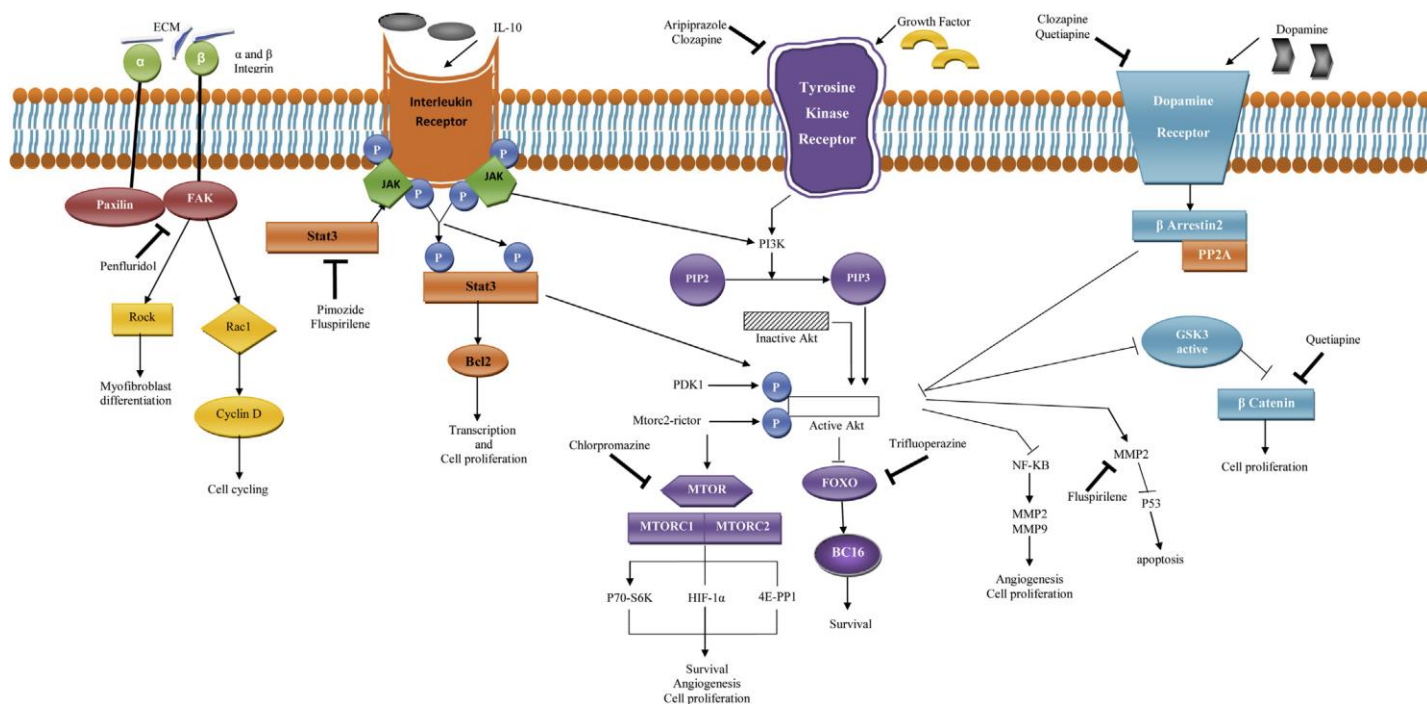
Το μονοπάτι πρωτεϊνικών κινασών ενεργοποιούμενων από μιτογόνα MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) ελέγχει θεμελιώδεις λειτουργίες του κυττάρου, όπως ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η ανάπτυξη και η απόπτωση. Επίσης, είναι από τα πιο μελετημένα μονοπάτια καθώς η απορρύθμιση αυτού συναντάται τουλάχιστον στο ένα τρίτο των διαγνωσμένων καρκίνων. Η ενεργοποίηση του μονοπατιού πυροδοτείται από παράγοντες όπως το οξειδωτικό στρες, οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες καθώς και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες.

Στα θηλαστικά οι MAP κινάσες ταξινομούνται σε 3 μεγάλες κατηγορίες, στις ERK (extracellular signal regulated kinases), στις JNK (Jun aminoterminal kinases) και στις P38/SAPKs (stress activated protein kinases). Η ενεργοποίηση τους προϋποθέτει αρχικά την πρόσδεση ενός μορίου αγωνιστή στον αντίστοιχο διαμεμβρανικό υποδοχέα του. Αυτή η πρόσδεση επάγει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης RAS, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τις κινάσες MAP3K, όπως η RAF, MEK/ERK. Οι MAP3K είναι κινάσες σερίνης/θρεονίνης και φωσφορυλιώνουν σε δύο κατάλοιπα σερίνης τις κινάσες MAP2K, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των τελευταίων. Στο τελευταίο τμήμα του μονοπατιού οι φωσφορυλιωμένες MAPK όπως για παράδειγμα η ERK1/2 παραμένουν στο κυτταρόπλασμα για να αλληλεπιδράσουν με άλλα υποστρώματα ή μεταφέρονται στον πυρήνα. Εκεί, ενεργοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες όπως ο CREB, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση, τον πολλαπλασιασμό και την κυτταρική επιβίωση.

Το μονοπάτι ERK (extracellular signaling regulated kinase pathway) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των κυττάρων. Ως εκ τούτου, ο αποκλεισμός του ERK σηματοδοτικού μονοπατιού ERK μπορεί να αναστείλει τις αγγειογενετικές, μεταστατικές και πολλαπλασιαστικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Η οδός σηματοδότησης ERK διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου καθώς η κλοζαπίνη μειώνει τον πολλαπλασιασμό σε πρωτεύουσες κυτταρικές σειρές WM35 και μεταστατικές κυτταρικές σειρές μελανώματος M1/15 in vitro και η κλοζαπίνη μαζί με ισταμίνη αυξάνει τη μέση επιβίωση και μειώνει την έκταση του όγκου σε ποντίκια αυξάνοντας την φωσφορυλίωση της ERK1/2.[79]



Εικόνα 2. Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου από τους Hanahan και Weinberg (Persico and Abbruzzese 2022).



Εικόνα 3.Σηματοδοτικά μονοπάτια αντιψυχωτικών φαρμάκων στον καρκίνο (Narjes Hendouei 2019)

3.3 Μεθυλίωση και απομεθυλίωση του DNA

Η κυριότερη επιγενετική τροποποίηση είναι η μεθυλίωση του DNA, η οποία επηρεάζει το γονιδίωμα των θηλαστικών και ευθύνεται για την αποσιώπηση της μεταγραφής. Πιο συγκεκριμένα ευθύνεται για την αδρανοποίηση του X χρωμοσώματος, τη γενετική αποτύπωση και τη σταθερότητα του γονιδιώματος. Η μεθυλίωση του DNA, δηλαδή η ομοιοπολική προσθήκη μιας μεθυλικής ομάδας στην πέμπτη θέση της κυτοσίνης (5-μεθυλκυτοσίνη, 5 mC), είναι η πιο κοινή μορφή τροποποίησης του DNA, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της δομής της χρωματίνης και της γονιδιακής έκφρασης.[6]

Για τη μοριακή βιολογία στα θηλαστικά, η απομεθυλίωση του DNA προκαλεί αντικατάσταση της 5-μεθυλκυτοσίνης (5 mC) σε μια αλληλουχία DNA από κυτοσίνη (C) (βλ. σχήμα 5 mC και C). Η απομεθυλίωση του DNA μπορεί να συμβεί με μια ενεργή διεργασία στη θέση ενός 5 mC σε μια αλληλουχία DNA ή, σε αναδιπλασιαζόμενα κύτταρα, αποτρέποντας την προσθήκη μεθυλομάδων στο DNA έτσι ώστε το αναδιπλασιασμένο DNA να έχει σε μεγάλο βαθμό κυτοσίνη στην αλληλουχία DNA. Σχεδόν 100% η απομεθυλίωση του DNA λαμβάνει χώρα με συνδυασμό παθητικής αραίωσης και ενεργητικής ενζυματικής απομάκρυνσης κατά τον επαναπρογραμματισμό που συμβαίνει στην πρώιμη εμβρυογένεση και στη γαμετογένεση. Μια άλλη μεγάλη απομεθυλίωση, περίπου του 3% όλων των γονιδίων, μπορεί να συμβεί με ενεργή απομεθυλίωση στους νευρώνες κατά τον σχηματισμό ισχυρής μνήμης. Μετά τη χειρουργική επέμβαση, απομεθυλίωση πραγματοποιείται σε μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε θέσεις που επισημαίνονται στα γονίδια του ανοσοποιητικού συστήματος. Απομεθυλίωσεις συμβαίνουν επίσης κατά το σχηματισμό καρκίνων. Κατά τη διάρκεια της παγκόσμιας υπομεθυλίωσης του DNA των γονιδιωμάτων του όγκου, υπάρχει μια μικρή έως μέτρια μείωση του αριθμού των μεθυλιωμένων κυτοσινών (5 mC) που αντιστοιχεί σε απώλεια περίπου 5% έως 20% κατά μέσο όρο των βάσεων των 5 Mc. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιέχει περίπου 28 εκατομμύρια θέσεις

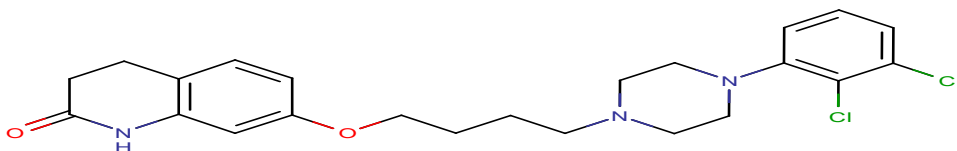
CpG και περίπου το 60% των θέσεων CpG μεθυλιώνονται στην 5η θέση της κυτοσίνης. Κατά τον σχηματισμό ενός καρκίνου, υπάρχει μέση μείωση του αριθμού των μεθυλιωμένων κυτοσινών περίπου 5% έως 20%, ή περίπου 840,00 έως 3,4 εκατομμύρια απομεθυλίωση θέσεων CpG.[6]

4.Αντιψυχωτικά και ο ρόλος τους στον καρκίνο

4.1 Αντιψυχωτικά

4.1.1 Αριπιπραζόλη

Η αριπιπραζόλη, με χημικό τύπο $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ (Εικόνα 6), ανήκει επίσης την κατηγορία των άτυπων αντιψυχωσικών. Το 2002 εγκρίθηκε για την θεραπεία της σχιζοφρένειας στις Ηνωμένες Πολιτείες και δύο χρόνια αργότερα στην Ευρώπη. Κυκλοφόρησε στην Ιαπωνία από την εταιρεία Otsuka και η πατέντα της έληξε τον Οκτώβριο 2014. Στο εμπόριο βρίσκεται με τα ονόματα Abilify ή Aripiprex. Η χρήση της αριπιπραζόλης ενδείκνυται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας και των μανιακών επεισοδίων, στην πρόληψη των μανιακών και μεικτών υποτροπών της διπολικής διαταραχής, στη θεραπεία άλλων ψυχωσικών καταστάσεων, σε διαταραχές που σχετίζονται με προβλήματα ελέγχου των παρορμήσεων καθώς και σε διαταραχές συμπεριφοράς στις άνοιες. Η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης δύναται να ενισχυθεί με την συγχορήγηση ενός σταθεροποιητή της διάθεσης. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής συγχορηγούμενη με αντικαταθλιπτικά, των διαταραχών με τικ και των διαταραχών συμπεριφοράς που σχετίζονται με αυτιστικές διαταραχές.[79]



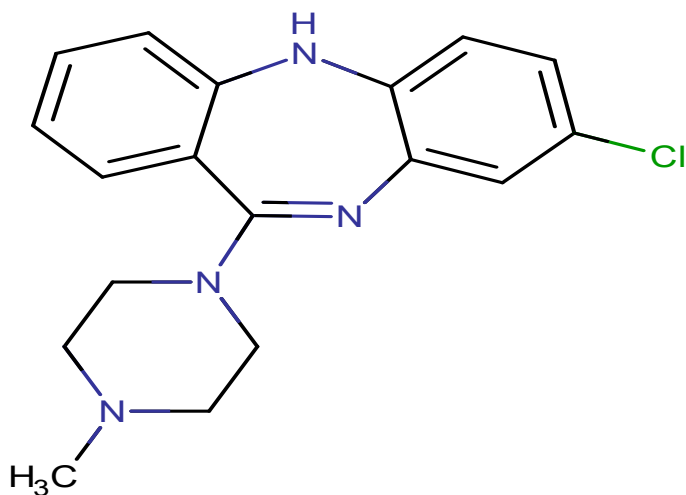
Εικόνα 6.Συντακτικός τύπος της χημικής ένωσης της αριπιπραζόλης.(Πηγή: Drugbank.com)

Το φάρμακο δρα ως μερικός αγωνιστής των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης. Θεωρητικά, οδηγεί σε μείωση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης όταν οι συγκεντρώσεις της είναι υψηλές, βελτιώνοντας έτσι τα θετικά συμπτώματα και επιτυγχάνοντας αντιψυχωσικό αποτέλεσμα και σε αύξηση της απελευθέρωσης της ντοπαμίνης όταν οι συγκεντρώσεις της είναι χαμηλές, βελτιώνοντας έτσι τα γνωστικά, τα αρνητικά και τα συμπτώματα που αφορούν την διάθεση. Η δράση της στους D3 και D4 υποδοχέων ντοπαμίνης θα μπορούσε θεωρητικά να συμβάλλει στη αποτελεσματικότητα της. Ο

αποκλεισμός των 5-HT_{2A} υποδοχέων σεροτονίνης, που παρατηρείται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου, ελαττώνοντας έτσι τις κινητικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες και πιθανώς, βελτιώνοντας τα συμπτώματα που αφορούν τις γνωστικές λειτουργίες και την διάθεση. Επιπρόσθετα, είναι μερικός αγωνιστής των σεροτινεργικών υποδοχέων 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C} και 5-HT₇. Η αγωνιστική δράση για τους 5-HT_{2C} υποδοχείς πιθανόν να συσχετίζεται με την ενδεχόμενη αύξηση βάρους κατά την χρήση της ουσίας, ενώ για τους 5-HT₇ υποδοχείς μπορεί να σχετίζεται με τις αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της αριπιπραζόλης. Η αριπιπραζόλη συνδέεται ελάχιστα με τους χολινεργικούς μускаρινικούς υποδοχείς, ενώ έχει μέσου βαθμού ικανότητα σύνδεσης με τους ισταμινεργικούς, α-αδρενεργικούς υποδοχείς.[79]

4.1.2 Κλοζαπίνη

Η κλοζαπίνη (Εικόνα 7), η οποία αποτελεί το πρώτο άτυπο αντιψυχωσικό, το 1975, εξαιτίας επαγόμενης ακοκκιοκυτταραιμίας, αποσύρθηκε προσωρινά από την κλινική πράξη, για να επανέλθει ακολούθως μετά τη βελτίωση παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών της και την διαπίστωση με την πρόοδο των ερευνών, της αποτελεσματικότητάς της στην περίπτωση ανθεκτικής στη θεραπεία σχιζοφρένειας. Η κλοζαπίνη ενεργεί ως ανταγωνιστής σεροτονίνης – ντοπαμίνης. Αποκλείει τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης ελαττώνοντας τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης και σταθεροποιώντας τα συμπτώματα που αφορούν την διάθεση.



Εικόνα 7.Συντακτικός τύπος της χημικής ένωσης της κλοζαπίνης.(Πηγή: Drugbank.com)

Η χημική συγγένεια της κλοζαπίνης προς τους D₂ υποδοχείς της ντοπαμίνης είναι σχετικά χαμηλή σε σύγκριση με τις αντίστοιχες των κλασικών αντιψυχωσικών παραγόντων, ενώ η συνάφεια της προς τους D₁ και D₄ υποδοχείς της ντοπαμίνης είναι σχετικά υψηλή. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων της σεροτονίνης 5HT_{2A}, οδηγεί στην ενίσχυση απελευθέρωσης ντοπαμίνης σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου, μειώνοντας έτσι τις κινητικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες και, πιθανώς, βελτιώνοντας τα γνωστικά και τα συμπτώματα που αφορούν την διάθεση. Η αλληλεπίδραση της με πολυάριθμους άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης.

Συγκεκριμένα, η δράση της στους 5HT_{2C} και 5HT_{1A} υποδοχείς, μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της κλοζαπίνης στα συμπτώματα κάποιων ασθενών που αφορούν τις γνωστικές λειτουργίες και το συναίσθημα. Επίσης η κλοζαπίνη επιδεικνύει αξιόλογη συγγένεια προς τους χολινεργικούς μουςκαρινικούς υποδοχείς, τους ισταμινικούς και αδρενεργικούς υποδοχείς. Το σύννηθες δοσολογικό εύρος καθορίζεται στα 300-450 mg / ημέρα, με μέγιστη δόση τα 900 mg /ημέρα.

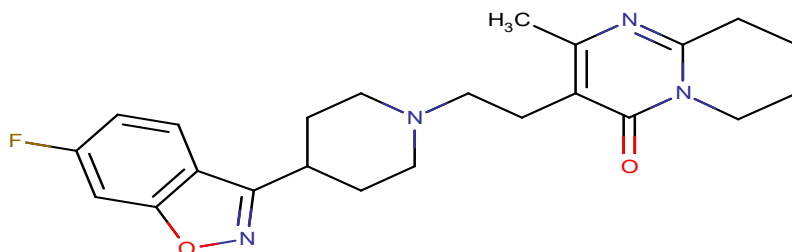
Δυνητικά πλεονεκτήματα της κλοζαπίνης είναι η αποτελεσματικότητα της στην ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια, σε βίαιους, επιθετικούς ασθενείς, σε ασθενείς με αυτοκτονική συμπεριφορά και σε ασθενείς με όψιμη δυσκινησία. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία των L-dopa επαγόμενων ψυχωτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Η κλοζαπίνη είναι δυνατόν να αλληλεπιδράσει με άλλες φαρμακευτικές ουσίες σε περίπτωση συγχορήγησης τους. Έτσι είναι πιθανό να αυξηθούν στο πλάσμα τα επίπεδα φαρμάκων, τα οποία εμφανίζουν υψηλά ποσοστά δέσμευσης με τις πρωτεΐνες (π.χ. βαρφαρίνη, διγοξίνη), εάν τα φάρμακα αυτά χορηγηθούν ταυτόχρονα με την κλοζαπίνη. Επίσης οι ουσίες αυτές είναι δυνατό να υποκαταστήσουν την κλοζαπίνη στις ενώσεις που σχηματίζει με τα πρωτεϊνικά μόρια, με αποτέλεσμα να σημειωθούν αυξημένες συγκεντρώσεις κλοζαπίνης στο πλάσμα.

Αύξηση των συγκεντρώσεων της κλοζαπίνης στο πλάσμα μπορεί επίσης να προκληθεί όταν χορηγείται ταυτόχρονα με φάρμακα που αναστέλλουν τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 και πιο συγκεκριμένα τα ισοένζυμα 1A₂, 2D₆, 3A₄, όπως για παράδειγμα η φλουβοξαμίνη, η σιπροφλοξασίνη η νορφλοξασίνη, η φλουοξετίνη και η παροξετίνη. Φάρμακα ή ουσίες τα οποία επάγουν τα ισοένζυμα 1A₂, 2D₆, 3A₄ όπως η καρβαμαζεπίνη και το κάπνισμα ενδέχεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στο πλάσμα.

Η υποτασική δράση των αντιυπερτασικών φαρμάκων και η αντιχολινεργική δράση των φαρμάκων που ομοιάζουν με την ατροπίνη μπορεί να ενισχυθούν από την κλοζαπίνη. Ο συνδυασμός κλοζαπίνης με βενζοδιαζεπίνες ή άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική ή/και καρδιακή ανακοπή. Οι επιδράσεις της ταυτόχρονης χορήγησης βαλπροϊκού οξέος και κλοζαπίνης εμφανίζονται ως αμφιλεγόμενες. Σε δύο μικρής κλίμακας μελέτες, με τη συμμετοχή 4 και 7 σχιζοφρενών ασθενών αντίστοιχα, στους οποίους χορηγήθηκε κλοζαπίνη και βαλπροϊκό οξύ, οι συγκεντρώσεις της κλοζαπίνης στον ορό ήταν μειωμένες. Αντίθετα, οι Centorrino και συνεργάτες ανέφεραν ελαφρά αύξηση των συγκεντρώσεων της κλοζαπίνης στον ορό, όταν αυτή χορηγήθηκε ταυτόχρονα με βαλπροϊκό οξύ σε 11 ασθενείς. Έχουν επίσης αναφερθεί περιστατικά αλληλεπίδρασης μεταξύ κλοζαπίνης και αμπικιλλίνης, ερυθρομυκίνης, λιθίου ή καφεΐνης, με αποτέλεσμα να εμφανισθούν φαινόμενα τοξικότητας από την κλοζαπίνη.[79]

4.1.3 Ρισπεριδόνη

Η ρισπεριδόνη (Εικόνα 8) παρασκευάστηκε από την εταιρεία Janssen Pharmaceuticals και εισήχθη στην αγορά με την εμπορική ονομασία Risperdal στις αρχές της δεκαετίας του 1990. Ανήκει στα άτυπα αντιψυχωσικά αν και παρουσιάζει ορισμένες από τις εξωπυραμидικές ανεπιθύμητες ενέργειες των τυπικών αντιψυχωσικών ιδιαίτερα σε υψηλές δοσολογίες.



Εικόνα 8 .Συντακτικός τύπος της χημικής ένωσης της ρισπεριδόνης.(Πηγή: Drugbank.com)

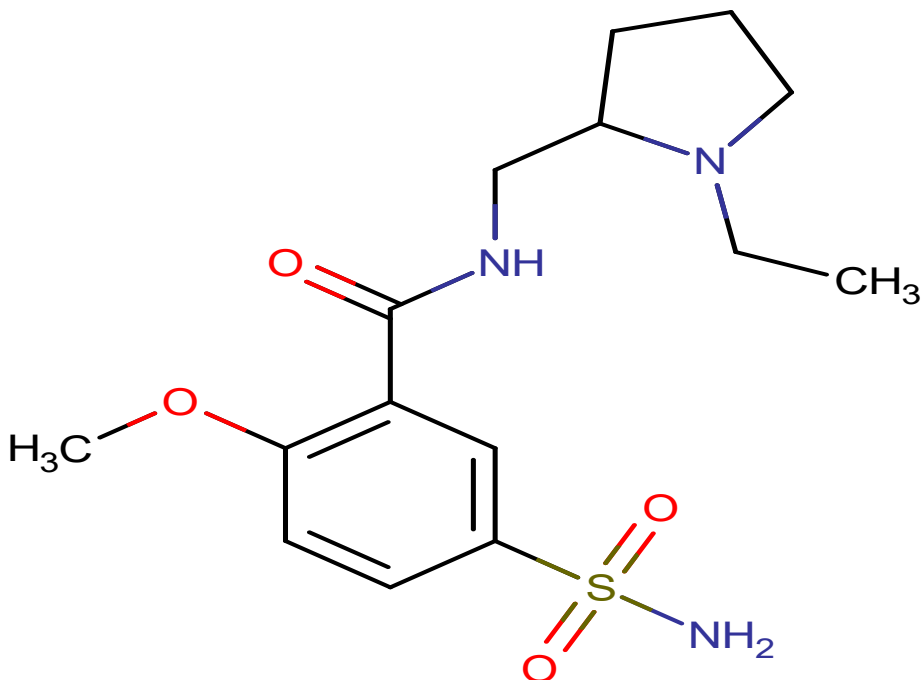
Χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής, άλλων ψυχωσικών διαταραχών και διαταραχών συμπεριφοράς στις άνοιες. Η ρισπεριδόνη δρα αποκλείοντας τους D2 υποδοχείς της ντοπαμίνης, ελαττώνοντας τα θετικά συμπτώματα της ψύχωσης και σταθεροποιώντας τα συμπτώματα που αφορούν την διάθεση. Ο αποκλεισμός των υποδοχέων σεροτονίνης 2A, που παρατηρείται σε δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου, ελαττώνοντας έτσι τις κινητικού τύπου ανεπιθύμητες ενέργειες και πιθανώς, βελτιώνοντας τα συμπτώματα που αφορούν τις γνωστικές διαταραχές και τη διάθεση. Η δράση της σε πολυάριθμους άλλους υποδοχείς νευροδιαβιβαστών μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματικότητα της ρισπεριδόνης.

Το σύνηθες δοσολογικό εύρος είναι 2-8 mg /ημέρα από το στόμα ή 25-50 mg βραδείας αποδέσμευσης ενδομυϊκά κάθε 2 εβδομάδες. Για τους περισσότερους ασθενείς οι αποτελεσματικότερες δόσεις κυμαίνονται μεταξύ 4 και 6 mg ημερησίως. Δόσεις μεγαλύτερες από 10mg την ημέρα δεν παρουσίασαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από αυτήν χαμηλότερων δόσεων, ενώ μπορεί να προκαλέσουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επειδή η ασφάλεια δόσεων μεγαλύτερων από 16mg την ημέρα δεν έχει εκτιμηθεί, δόσεις μεγαλύτερες αυτών δεν πρέπει να χορηγούνται. Αν είναι απαραίτητη επιπρόσθετη καταστολή στη θεραπεία με ρισπεριδόνη, είναι δυνατόν να προστεθεί στην αγωγή μια βενζοδιαζεπίνη. Η ρισπεριδόνη ενδέχεται να αλληλεπιδράσει με άλλα φάρμακα σε ταυτόχρονη χορήγηση. Θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή με άλλα φάρμακα που έχουν δράση στο ΚΝΣ. Η ρισπεριδόνη μπορεί να ανταγωνίζεται τη δράση της λεβοντόπα και άλλων αγωνιστών της ντοπαμίνης. Φαινοθειαζίνες, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και ορισμένοι β-αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των επιπέδων της ρισπεριδόνης στο πλάσμα, αλλά όχι και του αντιψυχωσικού μεταβολίτη.[79]

4.1.4. Σουλπιρίδη

Η σουλπιρίδη (N-[(1-αιθυλοπυρρολιδιν-2-υλ)μεθυλ]-2-μεθοξυ-5- σουλφαμοϋλβενζαμίδιο/εικόνα 9) είναι ένα άτυπο αντιψυχωσικό φάρμακο που χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία της ψύχωσης

που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια και τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή. Σε ορισμένες περιπτώσεις η σουλπιρίδη (SPD) χρησιμοποιείται σε χαμηλή δοσολογία για τη θεραπεία του άγχους και της ήπιας κατάθλιψης.



Εικόνα 9 .Συντακτικός τύπος της χημικής ένωσης της σουλπιρίδης.(Πηγή: Drugbank.com)

Είναι χημικά και κλινικά παρόμοιο με την αμισουλπρίδη. Το SPD είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων D2 και D3 της ντοπαμίνης. Η επίδραση αυτή κυριαρχεί σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 600 mg ημερησίως. Σε δόσεις 600 έως 1.600mg το SPD παρουσιάζει ήπια κατασταλτική και αντιψυχωσική δράση. Σε χαμηλές δόσεις (ιδίως 50 έως 200mg ημερησίως) το εξέχον χαρακτηριστικό του είναι ο ανταγωνισμός των προσυναπτικών ανασταλτικών υποδοχέων της ντοπαμίνης που ευθύνεται για κάποια αντικαταθλιπτική δράση και μια διεγερτική επίδραση. Ως εκ τούτου, σε αυτές τις δόσεις χρησιμοποιείται ως αντικαταθλιπτικό δεύτερης γραμμής.

Επιπλέον, ανακουφίζει από τον ίλιγγο. Το βενζαμιδικά νευροληπτικά (συμπεριλαμβανομένης της σουλπιρίδης, της αμισουλπρίδης και της σουλτοπρίδης) έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τον ενδογενή υποδοχέα του γ-υδροξυβουτυρικού in vivo σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις . Οι πιο συνήθεις παρενέργειες του SPD είναι η ζάλη, ο πονοκέφαλος, οι εξωπυραμидικές παρενέργειες αϋπνία, ναυτία, έμετος, ρινική συμφόρηση, αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αντιψυχωσικά παρουσιάζουν γονοτοξικές και καρκινογόνες ή κυτταροστατικές επιδράσεις.[79]

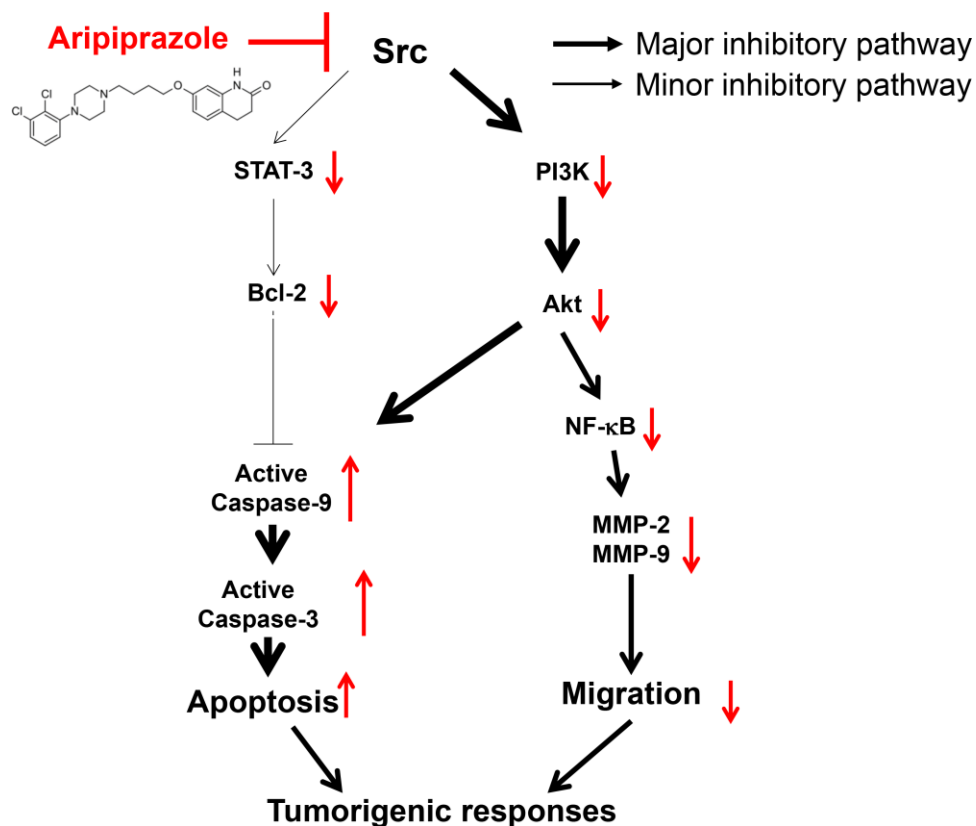
4.2 Δράση αντιψυχωτικών στον καρκίνο

4.2.1 Δράση αριπιπραζόλης στον καρκίνο

In vitro

Η αριπιπραζόλη επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την ανάπτυξη όγκων στο παχύ έντερο, το γλοιώμα και τον γαστρικό καρκίνο. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι όταν PANC-1, PSN-1 (καρκίνες σειρές ανθρώπινου καρκίνου του παγκρέατος) και A549 (κυτταρικές σειρές ανθρώπινου καρκίνου του πνεύμονα) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αριπιπραζόλη, ήταν σε θέση να σκοτώσει αυτά τα κύτταρα σε μια συγκέντρωση που δεν ήταν τοξική για τα φυσιολογικά κύτταρα. Η αριπιπραζόλη επάγει την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα[136]. Η θεραπεία με ARP προκάλεσε κυτταροτοξικότητα σε κύτταρα γλοιώματος U251, γαστρικά κύτταρα MKN-1 αδενοσκληρωτικού καρκινώματος και κύτταρα καρκινώματος παχέος εντέρου CT26. Η ARP επάγει απόπτωση σε κύτταρα γλοιώματος U251. Η ARP κατέστειλε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων LN428(κυτταρικές σειρές γλοιοβλαστώματος), MDA-MB-231(κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού) και HEK293(κυτταρική σειρά που δημιουργήθηκε από πρωτογενή εμβρυϊκό ανθρώπινο νεφρό, η οποία μετασχηματίστηκε με DNA ανθρώπινου αδενοϊού τύπου 5). Προ-αποπτωτικοί παράγοντες η ενεργός κασπάση-3, -8 και -9, καθώς και η p53, ρυθμίστηκαν ανοδικά, ενώ η πρωτεΐνη και τα επίπεδα mRNA του αντι-αποπτωτικού παράγοντα B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) μειώθηκαν[33].

Θεραπεία με ARP μείωσε επίσης αποτελεσματικά τη μεταναστευτική ικανότητα των κυττάρων γλοιώματος U251 με μειώνοντας τη μεταλλοπρωτεΐνη-9. Τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης Src, της φωσφορυλιωμένης φωσφατιδυλινοσιτίδιο-3-κινάσης (PI3K) και του φωσφορυλιωμένου μετατροπέα σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής 3 (STAT3) μειώθηκαν σημαντικά. Η Src μπορεί να είναι ένα σημαντικό μόριο-στόχος που συνδέεται με τις αντικαρκινικές επιδράσεις της ARP και είναι μία από τις διάφορες ογκογόνες κινάσες τυροσίνης. Η Src ενεργοποιείται σε πολλούς τύπους καρκίνου για να επηρεάσει την επιβίωση και τη μετάσταση. Για να διερευνηθεί αν η κατασταλτική Src της ARP συνδέεται με προ-απόπτωση και αντι-μεταναστευτικές συνθήκες σε καρκινικά κύτταρα, χρησιμοποιήθηκε ο αναστολέας Src PP2. Ο PP2 προκάλεσε κυτταροτοξικές επιδράσεις και μείωσε φωσφορυλίωση των Akt, STAT3 και Src, επάγει την απόπτωση, κατέστειλε τη δραστηριότητα του NF-κΒ και ανέστειλε τη μεταναστευτική ικανότητα των κυττάρων γλοιώματος U251. Η εξαρτώμενη από την ARP απόπτωση επιβεβαιώθηκε με ανίχνευση ενεργών κασπάσης-3 και -9 σε κύτταρα U251. Οι ενεργές κασπάσες-3 και -9 αυξήθηκαν σε κύτταρα γλοιώματος U251 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ARP. Άρα η κυτταροτοξική δράση της ARP προέκυψε από την απόπτωση. Τα αποπτωτικά σώματα και η συμπύκνωση της χρωματίνης παρατηρήθηκαν σε κύτταρα γλοιώματος U251 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ARP, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η ARP επάγει την απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα[33].



Εικόνα 10. Αντικαρκινικός μηχανισμός της αριπιπραζόλης σε κύτταρα γλοιώματος U251(Kim and Yang 2017)

Έχουν μελετηθεί οι ακτινοευαίσθητοποιητικές επιδράσεις της αριπιπραζόλης σε καρκινικά κύτταρα κεφαλής και λαιμού σε υποθανατηφόρες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας (IR) in vitro και η αριπιπραζόλη κατέστειλε την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων κεφαλής και λαιμού. Η αριπιπραζόλη ενίσχυσε σημαντικά την ευαισθησία αυτών των κυττάρων στη δόση IC50 της IR. Ο συνδυασμός της αριπιπραζόλης με την IR συνέργησε συνεργιστικά αύξησε τους διπλά θετικούς πληθυσμούς κυττάρων με annexin και ιωδιούχο προπύδιο και προκάλεσε τη διάσπαση της πολυ(ADP-ριβόζη) πολυμεράση και την έκφραση της κασπάσης-3, υποδεικνύοντας την επαγωγή της απόπτωσης σε αυτά τα κύτταρα. Τέλος, η αριπιπραζόλη ευαίσθητοποίησε σε μεγάλο βαθμό τους όγκους των ξеноμοσχευμάτων σε δόσεις IR που δεν επηρέασαν την ανάπτυξη του όγκου. Η θεραπεία με Ari κατέστειλε την ανάπτυξη των κυττάρων HNC (FaDu, CAL27 και Detroit562). Συνδυασμός Ari και IR συνεργιστικά ενίσχυσε την απόπτωση στα κύτταρα HNC. Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι το Ari σημαντικά ενισχύει τον επαγόμενο από IR αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο στα κύτταρα HNC. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν έντονα ότι ο συνδυασμός Ari και IR ενίσχυσε την παραγωγή ROS, η οποία ήταν είναι εν μέρει υπεύθυνη για τον συνεργιστικό κυτταρικό θάνατο στα κύτταρα HNC[34].

Η αριπιπραζόλη επάγει την απόπτωση τόσο στα καρκινικά κύτταρα όσο και στα καρκινικά βλαστικά κύτταρα. Επίσης, διαφοροποιεί τα καρκινικά βλαστικά κύτταρα σε μη καρκινικά βλαστικά κύτταρα. Έχει

αποδειχθεί ότι το ARI μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο και να αναστέλλει την ανάπτυξη καρκινικών βλαστικών κυττάρων (CSC). ARI μπορεί επίσης να αναστείλει την έκφραση της *survivin* και έτσι αναγκάζει τα CSC να γίνουν ευαίσθητα σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Η ARI και η δραστηριότητα της μεταβολίτης δεϋδροαριπιπραζόλη (DARI) αναστέλλουν την P-glycoprotein και την πρωτεΐνη αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP). Επιπλέον, μπορεί να μειώσει την εκροή και την αύξηση της γαστρεντερικής απορρόφησης της χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Προτείνονται διάφορες δράσεις του μηχανισμού ARI κατά των καρκινικών κυττάρων αναστολή της πυρηνικοποίησης της β-κατενίνης, της οδού σηματοδότησης Wnt[5], έκφραση της *survivin* (μια αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη) και αυξάνουν την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μέσω των ανασταλτικών επιδράσεων της στις αντλίες P-gr[136]. Σε μια άλλη *in vitro* μελέτη, η ARP μείωσε τον πολλαπλασιασμό των παγκρεατικών και μη μικροσκοπικών πνευμονικών καρκινικών βλαστικών κυττάρων, πιθανώς μέσω της αναστολής του μονοπατιού Wnt/κατενίνης.

Όσον αφορά το τις αντικαρκινικές του ιδιότητες, οι Badran et al.[31], σε *in vitro* μελέτες τους σε κύτταρα MCF-7 (κυτταρική σειρά καρκίνου του μαστού), παρατήρησαν αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού με αναστολή του κυτταρικού κύκλου σε subG0/G1 φάση και στη συνέχεια την επαγωγή της απόπτωσης (υπορύθμιση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων BCL2L1, C-myc και ανοδική ρύθμιση των προ-αποπτωτικών γονιδίων BCL-10, BAK, ενεργής κασπάσης-3 και κασπάση-9). Ομοίως, οι Lee et al.[137], χρησιμοποιώντας την ίδια κυτταρική σειρά για *in vitro* μελέτες απέδωσαν την αντιπολλαπλασιαστική δράση της ARP στην επαγωγή της απόπτωσης και η ενεργοποίηση του D2R/AMPK μπορεί να μετριάσει την τελευταία επίδραση. Οι συγγραφείς παρατήρησαν σημαντική μείωση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης *survivin* καθώς και αναστολή της των αντλιών P-gr, οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη αντίσταση των κυττάρων σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Στο πλαίσιο των αντλιών P-gr, δύο πρόσθετες μελέτες *in vitro* υποστήριξαν ότι η αποτελεσματική αναστολή της P-gr από την ARP αύξησε τη δραστηριότητα των αντιμιτωτικών φαρμάκων όταν τα δύο αυτά φάρμακα συνδυάζονταν. Η αριπιπραζόλη ενισχύει την ακτινοευαισθησία των κυττάρων MCF-7. Επιπλέον, η πρόληψη της ενεργοποίησης της D2R/AMPK θα μπορούσε να ενισχύσει αυτές τις αντικαρκινικές επιδράσεις της αριπιπραζόλης στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Η αντικαρκινική δράση της αριπιπραζόλης στα κύτταρα MCF-7 παρατηρήθηκε επίσης σε κύτταρα BT-474, τα οποία εκφράζουν το εξώνιο 8-μεταλλαγμένο p53, υποδεικνύοντας ότι η αντικαρκινική δράση της αριπιπραζόλης δεν είναι ειδική για τα κύτταρα MCF-7 και επίσης παρατηρήθηκε αποπτωτικός κατακερματισμός του DNA στα κύτταρα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αριπιπραζόλη[137].

Σε συγκεντρώσεις μη τοξικές για τα φυσιολογικά κύτταρα, η θεραπεία με αριπιπραζόλη άσκησε κυτταροτοξική δραστηριότητα σε καρκινικά κύτταρα καταστέλλοντας την ενεργοποίηση της Src, και η θεραπεία των καρκινικών κυττάρων με συνδυασμό αριπιπραζόλης και χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η φθοριοουρακίλη (5-FU), η γεμισιταβίνη και η σισπλατίνη, προκάλεσε αυξημένο κυτταρικό θάνατο σε σύγκριση με αυτόν που σχετίζεται με οποιαδήποτε από τις δύο θεραπείες μόνη της. Η επαγόμενη απόπτωση επίδραση της αριπιπραζόλης δεν αναπαράχθηκε από άλλο D2R αγωνιστή, την κινπιρόλη, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αριπιπραζόλη μπορεί να μην απαιτεί την ενεργοποίηση του D2R που εξαρτάται από τη μοριακή μηχανισμούς για να ασκήσει τις μοναδικές αντικαρκινικές δραστηριότητές της. Η αριπιπραζόλη αύξησε επίσης την έκφραση ορισμένων προ-αποπτωτικών γονιδίων (κασπάσες 3 και BCL10), ενώ η έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων (BCL2L1, και c-myc) που εμπλέκονται στην εξέλιξη του καρκίνου του μαστού μειώθηκε.[33]

Χαμηλές δόσεις ARI ευαισθητοποίησαν τα ανθεκτικά στο HAL καρκινικά κύτταρα KBV20C(κυτταρική σειρά εξαιρετικά ανθεκτικού ηπατοειδούς αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα). Τα καρκινικά κύτταρα που είναι εξαιρετικά ανθεκτικά στο HAL μπορούν να ευαισθητοποιηθούν με το αντιψυχωσικό φάρμακο, ARI, το οποίο ασκεί ειδική P-gr ανασταλτικές επιδράσεις σε χαμηλή δόση. Η εριβουλίνη, που ονομάζεται επίσης Halaven® (HAL), αναπτύχθηκε πρόσφατα για να ξεπεραστεί η αντίσταση του καρκινικών κυττάρων στα συνήθη χρησιμοποιούμενα αντιμιτωτικά φάρμακα και χρησιμοποιείται κλινικά για θεραπεία του ανθεκτικού ή μεταστατικού καρκίνου.

Η υπερέκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) είναι ένας γνωστός μηχανισμός αντίστασης σε αντιμιτωτικά φάρμακα σε όγκους κύτταρων. Η P-gr είναι ένα συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης που είναι συμμετέχει στην εκροή φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιμιτωτικών. Η υπερέκφραση είναι ένας από τους σημαντικότερους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην πολυφαρμακευτική αντίσταση. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το ARI ήταν πιο αποτελεσματικός ευαισθητοποιητής των ανθεκτικών στο HAL καρκινικών κυττάρων από ό,τι η FLU, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ARI μπορεί να είναι χρησιμοποιηθεί σε χαμηλή δόση ή με χαμηλότερη τοξικότητα φαρμάκου για την ευαισθητοποίηση HAL-ανθεκτικά καρκινικά κύτταρα[28].

Μια άλλη μελέτη αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της αριπιπραζόλης στον καρκίνο του στομάχου και σε φυσιολογικές κυτταρικές σειρές. Έδειξε ότι η IC50 της αριπιπραζόλης στην καρκινική κυτταρική σειρά ήταν χαμηλότερη από εκείνη στην κανονική κυτταρική σειρά. Επιπλέον, η δοκιμασία μικροπυρήνων έδειξε ότι η συχνότητα των μικροπυρήνων της αριπιπραζόλης σε συγκεντρώσεις κάτω των 200 μΜ ήταν πολύ μικρότερη από τη σισπλατίνη. Η αριπιπραζόλη μπορεί να είναι μια καλή κυτταροτοξική ένωση και καλός υποψήφιος για περαιτέρω μελέτες της θεραπείας του καρκίνου(Shokrzadeh et al. 2019).

Το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) προκαλείται όταν η ομοιόσταση του ER της βιοσύνθεσης των λιπιδίων και της αναδιπλώσης των πρωτεϊνών διαταράσσεται. Αυτό οδηγεί στην ενεργοποίηση της μη αναδιπλωμένης πρωτεΐνης απόκρισης (UPR), ενός σηματοδοτικού καταρράκτη που αποσκοπεί στην αποκατάσταση της ER ομοιόσταση ή την έναρξη του κυτταρικού θανάτου. Οι χρόνιες καταστάσεις του ER στρες στο ήπαρ σχετίζονται με τον διαβήτη και τη διαταραχή της μεταβολισμού των λιπιδίων. Αυτές οι μεταβολικές δυσλειτουργίες μοιάζουν με την φαρμακολογικές παρενέργειες των SGAs. Ως εκ τούτου, διερευνήσαμε κατά πόσον οι SGAs προάγουν την UPR σε ανθρώπινα ηπατοκύτταρα και ηπατοκύτταρα ποντικών και παρατηρήθηκε πλήρη ενεργοποίηση του ER stress από αριπιπραζόλη. Αυτό συνέβη σε χαμηλά μικρομοριακά συγκεντρώσεις και σε ποικίλες εντάσεις σε διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους, όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το μελάνωμα και το γλοιοβλάστωμα.

Μηχανιστικά, η αριπιπραζόλη προκάλεσε εξάντληση του ασβεστίου ER, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του ενζύμου που απαιτεί ινοσιτόλη 1 (IRE1) και του της κινάσης της πρωτεϊνικής κινάσης R (PKR) που μοιάζει με την κινάση του ενδοπλασματικού δικτύου (PERK), δύο σημαντικών μετατροπών του UPR. Τα κύτταρα υποβλήθηκαν σε απόπτωση με τη θεραπεία με αριπιπραζόλη, η οποία συνέπεσε με επαγωγή της UPR, και το αποτέλεσμα αυτό μειώθηκε με την προσθήκη γλουταθειόνης χωρίς να επηρεάζεται η ίδια η UPR. Η μελέτη μας αποκαλύπτει για πρώτη φορά μια κυτταροτοξική επίδραση της Aripiprazole που περιλαμβάνει την επαγωγή του ER stress. Το αντιψυχοφρενικό φάρμακο Aripiprazole ασκεί κυτταροτοξικές ιδιότητες σε υψηλές συγκεντρώσεις. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι αυτό το κυτταροτοξικότητα σχετίζεται με την επαγωγή ενδοπλασματικής στρες στο δίκτυο (ER) και την ενεργοποίηση του IRE1. Η αριπιπραζόλη προκάλεσε στρες ER και κινητοποίηση ασβεστίου από το ER σε

ανθρώπινα ηπατοκύτταρα και ηπατοκύτταρα ποντικού. Η μελέτη μας αναδεικνύει έναν νέο μηχανισμό της αριπιπραζόλης που δεν σχετίζεται με την επίδρασή της στη σηματοδότηση της ντοπαμίνης(Forno et al 2020)[80].

Συμπερασματικά, η αριπιπραζόλη έχει αντικαρκινικές ιδιότητες με απόπτωση, καταστολή των πρωτεϊνών που σχετίζονται με κυτταρική ανάπτυξη και στόχους της σηματοδότησης Wnt/ β -κατενίνης, κυκλίνη D και C-myc ενδεχομένως συμπεριλαμβανομένων έκφραση προαποπτωτικών πρωτεϊνών BIM (Bcl-2-like protein 11) και BAX (ρυθμιστής της απόπτωσης), και μειωμένη φωσφορυλίωση της SRC, AKT και P70S6K, αυξημένη κασπάση-3, που πιθανώς σχετίζεται με ενισχυμένη σερίνη/ φωσφατάση θρεονίνης πρωτεϊνική φωσφατάση 2A[31].Επίσης η αριπιπραζόλη προκαλεί επαγωγή της διαφοροποίηση των καρκινικών βλαστικών κυττάρων, καταστολή της β -κατενίνης, διαμόρφωση ή αναστολή του μονοπατιού σηματοδότησης Wnt[136]. Σχετίζεται με αυτοφαγία, κατασταλμένη φωσφορυλίωση του STAT3, μείωση της ρύθμισης της μεταλλοπρωτεϊνάσης 9, αναστολή των c-Myc, Mcl-1 (κύτταρα μυελοειδούς λευχαιμίας πρωτεΐνη διαφοροποίησης), Bcl-2, αυξημένη ρύθμιση της LC3B, beclin-1, ATG5 (σχετιζόμενη με την αυτοφαγία 5 πρωτεΐνη), μείωση της ρύθμισης των μεταγενέστερων στόχων της STAT3, συμπεριλαμβανομένης της Mcl-1, survivin, cMyc και κυκλίνη D1[33].

In vivo σε ζώα

Η ARP προκαλεί κυτταροτοξικότητα σε καρκινικές κυτταρικές σειρές αλλά αναστέλλει και την ανάπτυξη όγκων in vivo. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα in vitro, η ένωση ARP κατέστειλε σημαντικά την ανάπτυξη των καρκινικών μαζών που σχηματίστηκαν με την έγχυση καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου CT26 σε ποντίκια. Η ARP είναι κυτταροτοξική για τα καρκινικά κύτταρα MDA-MB-231 του μαστού και αναστέλλει την ανάπτυξη όγκων σε μοντέλα ποντικών[33].

Έχει μελετηθεί η επίδραση του συνδυασμού ARI και IR στην ανάπτυξη του όγκου in vivo. Τα κύτταρα FaDu(HNC καρκινική σειρά) εμφυτεύθηκαν σε γυμνά ποντίκια και η θεραπεία συνδυασμού ARI και IR κατέστειλε συνεργιστικά την ανάπτυξη του όγκου σε σύγκριση με τη θεραπεία μόνο με IR.[34]

Τέλος, οι Kim et al., χρησιμοποιώντας κυτταρική καλλιέργεια (in vitro) και ξενομοσχεύματα ποντίκια (in vivo), υποστήριξαν ότι η ARP προκάλεσε κυτταροτοξικότητα με τη μεσολάβηση απόπτωσης, καταστολή μέσω της άμεσης αναστολής της ογκογόνου τυροσίνης Src και επομένως της αναστολής της μορίων του καταρράκτη σηματοδότησης (φωσφορυλιωμένη φωσφατιδυλινোসιτίδη 3-κινάση, STAT3 και Akt), τα οποία εμπλέκονται στην εξέλιξη του γλοιώματος.

4.2.2 Δράση κλοζαπίνης στον καρκίνο

Έχει βρεθεί ότι η κλοζαπίνη και σουλπιρίδη αλλά όχι αλοπεριδόλη ή η ολανζαπίνη ενεργοποιούν την απομεθυλίωση του DNA του εγκεφάλου. Η φλοιώδης GABAεργική δυσλειτουργία, χαρακτηριστικό γνώρισμα της σχιζοφρένειας μπορεί να σχετίζεται με την υπερμεθυλίωση των υποκινητών των GABAεργικών γονιδίων (δηλ. της reelin και των GAD67). Ο συνδυασμός άτυπων αντιψυχωσικών με βαλπροϊκό (VPA) (ένας αναστολέας της αποακετυλάσης της ιστόνης που μπορεί να επίσης να ενεργοποιεί την απομεθυλίωση του DNA του εγκεφάλου) έχει οφέλη στη διαταραχή SZ ή την θεραπεία BP. Κλινικά σχετικές δόσεις κλοζαπίνης και σουλπιρίδης αλλά όχι κλινικά σχετικές δόσεις αλοπεριδόλης ή ολανζαπίνης παρουσίασαν αυξήσεις ανάλογα με τη δόση στον φλοιώδη και ραβδωτή

απομεθυλίωση των υπερμεθυλιωμένων υποκινητών *reelin* και *GAD67*. Αυτές οι επιδράσεις της CLZ και της SULP ενισχύθηκαν δραματικά από μια κλινικά σχετική δόση VPA. Με την ενεργοποίηση μιας απομεθυλάσης του DNA, η συσχέτιση της CLZ ή της SULP με την VPA μπορεί να διευκολύνει μια αναδιαμόρφωση της χρωματίνης που ομαλοποιεί την καθοδική ρύθμιση της έκφρασης των GABAεργικών γονιδίων που ανιχνεύεται στην τελεγκεφαλικές περιοχές ασθενών με SZ και BP. Σε συγκεκριμένους πληθυσμούς των τελεγκεφαλικών GABAεργικών νευρώνων των ασθενών, μείωση της ρύθμισης της έκφρασης διαφόρων γονιδίων ευπάθειας, συμπεριλαμβανομένων των *GAD67* (*GAD1*), *reelin* (*RELN*), *NR2A* (*GRIN2A*), και *GAT1* (*SLC6A1*), πιθανώς σχετίζεται με υπερμεθυλίωση των αντίστοιχων υποκινητών, η οποία θα μπορούσε να διατηρηθεί από την υπερδραστηριότητα των μεθυλοτρανσφερασών του DNA (DNMTs), συμπεριλαμβανομένων των DNMT1 και DNMT3a[46].

Δράση σε κυτταρικές σειρές (in vitro)

Η CPZ έχει αναφερθεί ότι ασκεί την αντιπολλαπλασιαστικές επιδράσεις μεταβάλλοντας την έκφραση πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο και τις μιτοχονδριακές λειτουργίες εντός ενός κυττάρου. Η CLZ είναι ένα αντιψυχωσικό με παράγωγο διβενζοδιαζεπίνης με διάφορες μηχανισμούς που περιλαμβάνουν τη διαμόρφωση της εξαρτώμενης από Ca^{2+} /καλμοδουλίνη PI3K/Akt/GSK-3 β μονοπάτι, αυξάνοντας τη δραστηριότητα της σχετικής κινάσης, αναστολή της εξέλιξης του κυτταρικού κύκλου από το G0 στο G1 φάση και μείωση της έκφρασης της κυκλίνης D1 σε PTEN-αρνητικά U-87MG κύτταρα γλοιοβλαστώματος.

Οποιαδήποτε μετάλλαξη ή διαγραφή στο γονίδιο του ενζύμου PTEN οδηγεί σε πολλαπλούς καρκίνους, όπως ο γλοιοβλάστωμα και καρκίνοι των αστροκυτταρικών κυττάρων. Στο ανθρώπινη κυτταρική σειρά γλοιοβλαστώματος U-87 MG, το ένζυμο αυτό υφίσταται μετάλλαξη με μετατόπιση πλαισίου η οποία ενεργοποιεί τη σηματοδότηση της οδού PI3K, την ανάπτυξη μέσω του αποκλεισμού της εξαρτώμενης από την IP3 απελευθέρωσης ασβεστίου και την αναστολή της πρόσληψή του μέσω ινóτροπων ή εξαρτώμενων από την τάση υποδοχέων ασβεστίου, και εμποδίζοντας την οδό ασβεστίου-καλμοδουλίνης και την Akt σηματοδότησης, η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα της γονιδιακής έκφρασης. Η επαγωγή της οδού ασβεστίου-καλμοδουλίνης μέσω της υπομονάδας p110 γ της PI3K, ενεργοποιεί την Akt και τους νευροτροφικούς παράγοντες του εγκεφάλου, όπως οι νευροτροφικοί παράγοντες που προέρχονται από τον εγκέφαλο όπως ο παράγοντας (BDNF), νευροτροφικός παράγοντας προερχόμενος από γλοιακές κυτταρικές σειρές (GDNF), νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF), ωστόσο, η κλοζαπίνη μπορεί να αναστείλει αυτό το μονοπάτι[35]. Η CPZ έχει επίσης έχει αποδειχθεί ότι επάγει την απόπτωση μέσω της αύξησης της έκφρασης της CDK αναστολέα p21, προκαλώντας έτσι τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου σε κυτταρικές σειρές γλοιώματος[35].

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας (AML) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με CLZ ήταν οκτώ φορές μεγαλύτερος από εκείνους που δεν έλαβαν αυτό το φάρμακο. Ο μηχανισμός της AML που προκαλείται από κλοζαπίνη παραμένει άγνωστος, αλλά μια πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι η κλοζαπίνη διαθέτει κυτταροτοξικές επιδράσεις σε στρωματικά κύτταρα του ανθρώπινου μυελού των οστών. Ωστόσο, κατέστειλε το πολλαπλασιαστικό δυναμικό των φυσιολογικών λευχαιμικών κυττάρων μειώνοντας τη μιτοχονδριακή παραγωγή ATP και το DNA πολυμεράσης[81].

Σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του παχέος εντέρου και καρκίνου του πνεύμονα, η CPZ αναστέλλει τη μιτωτική κινησίνη KSP/Eg-5, ακολουθούμενη από μιτωτική ανακοπή και αναστολή του κυτταρικού κύκλου. Οι γενετικές μεταλλάξεις στο p53, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο παίζει κρίσιμο ρόλο στην

ανεξέλεγκτη εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η CPZ επάγει την απόπτωση στα ορθοκολικά καρκινικά κύτταρα μέσω της ενεργοποίησης της c-Jun N-τελικής κινάσης (JNK) και στη συνέχεια της ενεργοποίησης της p53. Επιπλέον, η θεραπεία με CPZ αναστέλλει επίσης την SIRT1 πρωτεΐνη, μια αποακετυλάση ιστονών κατηγορίας III που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην απενεργοποίηση του p53. Σε μία *in vitro* μελέτη με χρήση ανθρώπινων NSCLC κυττάρων (A549, H1299), η κλοζαπίνη άσκησε αντιπολλαπλασιαστική δράση με τη σύλληψη των καρκινικών κυττάρων σε φάση G0/G1 και προάγοντας τον αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο με αναστολή του μονοπατιού PI3k/Akt/mTOR. Τα κύτταρα A549 και H1299 μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κλοζαπίνη και ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των A549 και H1299 επάγοντας τον αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο και αύξησε τα επίπεδα έκφρασης των σχετικών αναστολέων της κυκλική ανεξάρτητης κινάσης (CDKIs) p21 και p27, προκαλώντας διακοπή του κυτταρικού κύκλου. Προκάλεσε επίσης υψηλό επίπεδο αυτοφαγίας, αλλά όχι απόπτωση, και στις δύο κυτταρικές σειρές. [82].

Πραγματοποιήθηκε *in vitro* μελέτη για να διερευνήσουμε τη συσχέτιση άτυπων αντιψυχωσικών και του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) και *in vitro* μελέτη στην οποία οι κυτταρικές σειρές HCC (Huh7 και Hep G2) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισπεριδόνη, κουετιαπίνη και κλοζαπίνη. Σε καλλιεργημένα κύτταρα όγκου της υπόφυσης αρουραίου (RC-4B/ C) η κλοζαπίνη αναστέλλει άμεσα την απελευθέρωση προλακτίνης (PRL), καθώς και την αντιγραφή του περιεχομένου DNA των κυττάρων, υποδεικνύοντας μια άμεση αντιμιτωτική δράση. Τα αποτελέσματα της *in vitro* μελέτης μας έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη, η κουετιαπίνη και η κλοζαπίνη αναστέλλουν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή ενώ επάγουν απόπτωση σε ανθρώπινα κύτταρα HCC (Huh-7 και Hep G2) [19,37].

In vivo σε ζώα

Η κλοζαπίνη ανέστειλε σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων κυττάρων μελανώματος σε μια μελέτη *in vitro*, αυξάνοντας τη διάμεση επιβίωση και μειώνοντας τον όγκο του όγκου σε μοντέλα ποντικών με ανθρώπινο μελάνωμα. Η επίδραση της κλοζαπίνης έχει παρατηρηθεί σε κυτταρικές σειρές μελανώματος τόσο *in vitro* (WM35: ανθρώπινο πρωτογενές μελάνωμα κύτταρα, M1/15: ανθρώπινα μεταστατικά κύτταρα μελανώματος) όσο και *in vivo* (κυτταρική σειρά M1/15). Η κλοζαπίνη μείωσε τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στις δύο κυτταρικές σειρές προάγοντας τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη G0/G1 φάση και τη γήρανση (διαταραχή της λυσοσωματικής λειτουργίας μέσω της αυξημένης δραστηριότητας της β-γαλακτοσιδάσης που σχετίζεται με τη γήρανση, που οδηγεί σε τελική αναστολή της ανάπτυξης) και μέσω της φωσφορυλίωση του μονοπατιού ERK. Η αρνητική επίδραση στον πολλαπλασιασμό που ασκεί η CLZ σε WM35 και M1/15 κύτταρα σχετίζεται με τετραπλάσια και τριπλάσια αύξηση της πρόωρης ή επιταχυνόμενης γήρανσης των κυττάρων, αντίστοιχα (Massari et al. 2013).

Συμπερασματικά, η κλοζαπίνη μειώνει τον πολλαπλασιασμό σε πρωτεύουσες κυτταρικές σειρές μεμβρανών WM35 και μεταστατικών κυττάρων μελανώματος M1 / 15 *in vitro* και κλοζαπίνη μαζί με αυξημένη ισταμίνη και επιβραδύνει τον όγκο των ποντικών αυξάνοντας τα επίπεδα φωσφορυλίωσης ERK1 / 2 [36,39].

4.2.3 Ρισπεριδόνη: δράση της (RIS) στον καρκίνο

In vitro

Η ρισπεριδόνη, ένα από τα αντιψυχωσικά, έχει χρησιμοποιηθεί στον μαστό, καρκίνο του προστάτη και το αδενοκαρκίνωμα. Η RIS είναι ένας ισχυρός αναστολέας της 17HSD10 σε ανθρώπινα κύτταρα τόσο

στις αντιδράσεις οξείδωσης όσο και στις αντιδράσεις αναγωγής. RIS σε συνδιασμό με το ρουμανικό οξύ μειώνει τον πολλαπλασιασμό σε κύτταρα καρκίνου του προστάτη *in vitro*. Το ρουμανικό οξύ ή 9-cis 11-trans λινολεϊκό οξύ είναι ένα σημαντικό φυσικό συζευγμένο λινολεϊκό οξύ (CLA) που απαντάται ιδίως σε στο αγελαδινό γάλα. Το VAL401 δοκιμάστηκε *in vitro* έναντι της κυτταρικής σειράς καρκίνου του προστάτη PC3, η οποία προέρχεται από μεταστάσεις καρκίνου των οστών. Ενώ η ρισπεριδόνη από μόνη της παρατηρήθηκε ότι είχε κάποια δραστηριότητα έναντι των κυττάρων PC3, το ρουμανικό οξύ από μόνο του δεν είχε καμία επίδραση. Η διαμόρφωση της ρισπεριδόνης σε ρουμανικό οξύ (VAL401) ήταν αποτελεσματική στην επιβράδυνση της ανάπτυξης των κυττάρων PC3[60].

In vitro μελέτη των Chen et al. σε ανθρώπινες ηπατοκυτταρικές κυτταρικές σειρές καρκινώματος Huh-7 και Hep G2 έδειξε ότι η ρισπεριδόνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή αυτών των κυττάρων, ενώ επάγει την απόπτωση μέσω ισχυρής ενεργοποίησης της κασπάσης-3.

Δεδομένου ότι τα αντιψυχωσικά προκαλούν υπερπρολακτιναιμία μέσω του υποδοχέα της ντοπαμίνης D2, η μακροχρόνια χορήγηση μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη όγκων του μαστού. Από την άλλη πλευρά, ορισμένα αντιψυχωσικά φάρμακα έχει αναφερθεί ότι καταστέλλουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού *in vitro*. Συνεπώς, δεν είναι σαφές αν η χρήση αντιψυχωσικών αυξάνει πράγματι τον κίνδυνο ανάπτυξης ή επιδείνωσης όγκων του μαστού. Επιπλέον, τα κύτταρα MCF-7 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη, παλιπεριδόνη, σουλιπριδίη, ολανζαπίνη και μπλονανσερίνη, και κανένα από τα φάρμακα δεν εμφάνισε καμία επίδραση που να προάγει την ανάπτυξη στα κύτταρα MCF-7[45].

Σε άλλη μελέτη η ρισπεριδόνη καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων MCF-7 χωρίς να επηρεάζεται από την εξωτερική σεροτονίνη και την ντοπαμίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι μια αυτοκρινής κύκλος πιθανότατα εγκαθιδρύθηκε από τη σύνθεση της ντοπαμίνης και σεροτονίνης από τα κύτταρα MCF-7. Παρατηρήθηκε ότι ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων MCF-7 καταστέλλονται σε ποσοστά έως και 100% και η ρισπεριδόνη απαιτεί περίπου 48 ώρες για να επιδείξει τα κυτταροτοξικά της αποτελέσματα. Η ρισπεριδόνη φάνηκε να αναστέλλει τη μετανάστευση σε αυξημένες συγκεντρώσεις[83].

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα αναστέλλουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού. Η πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) του μεταφορέα ABCG2 έχει εντοπιστεί σε διάφορες φυσιολογικές τοποθεσίες. Έχει προταθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διάθεση πολλών φαρμάκων και περιβαλλοντικών τοξινών. Η BCRP (ABCG2) είναι μια ομάδα ενεργειακά εξαρτώμενων μεταφορέων της οικογένειας ABC, η οποία βρίσκεται σε πολλά κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών καναλιών, των μυοκυττάρων, μήτρας, του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως οι βλεννογόνες επιφάνειες του λεπτού εντέρου και των παχέος εντέρου, του παγκρέατος, των επινεφριδίων, του θυρεοειδούς και των παραθυρεοειδών, και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αναστολή της απορρόφησης και την αύξηση της απέκκρισης φαρμάκων στα κύτταρα αυτά. Ως εκ τούτου, η αναστολή αυτών των μεταφορών είναι θεωρείται σημαντική για την αύξηση της αποτελεσματικότητας των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων σε αυτά τα όργανα.

Μελετήθηκε ο ρόλος της ρισπεριδόνης και της κλοζαπίνης στις λειτουργίες της BCRP σε MCF7 και κυτταρικές σειρές MCF7/MX100 που υπερεκφράζουν την BCRP, χρησιμοποιώντας ένα πρωτότυπο υπόστρωμα της BCRP, τη μιτοξαντρόνη. Η ρισπεριδόνη και έπειτα η κλοζαπίνη προκαλούσαν μεγαλύτερη αναστολή της BCRP σύμφωνα με τις συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την επίτευξη 50% της μέγιστης αναστολής (IC50) [56].

Μελέτες έχουν επισημάνει την επίδραση διαφόρων συγκεντρώσεων ρισπεριδόνης στη διαμεσολαβούμενη από το BCRP μεταφορά θειικής οιστρονής-3 σε μια κυτταρική σειρά καρκινώματος του παχέος εντέρου, την Caco-2, ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μοντέλο για τη μελέτη της απορρόφησης φαρμάκων. Η ρισπεριδόνη ανέστειλε την ενδοκυτταρική συσσώρευση της θειικής οιστρονής-3 σε Caco-2 σε μονοστρώματα κυττάρων. Αυτά τα αποτελέσματα επισημαίνουν ότι υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποστρωμάτων BCRP και διαφόρων αντιψυχωσικών. Η RIS μπορεί να αναστείλει την υπερέκφραση του μεταφορέα BCRP στα κύτταρα MCF7/MX100 και σειρές κυττάρων Caco-2. Αυτή η επίδραση της RIS εξαρτάται από τη συγκέντρωση και έχει επιπτώσεις στην συσσώρευση θειικής οιστρονής-3 ως υπόστρωμα BCRP στα κύτταρα Caco-2. Επίσης, η RIS θεωρείται ως ισχυρός αναστολέας της P-gp[56].

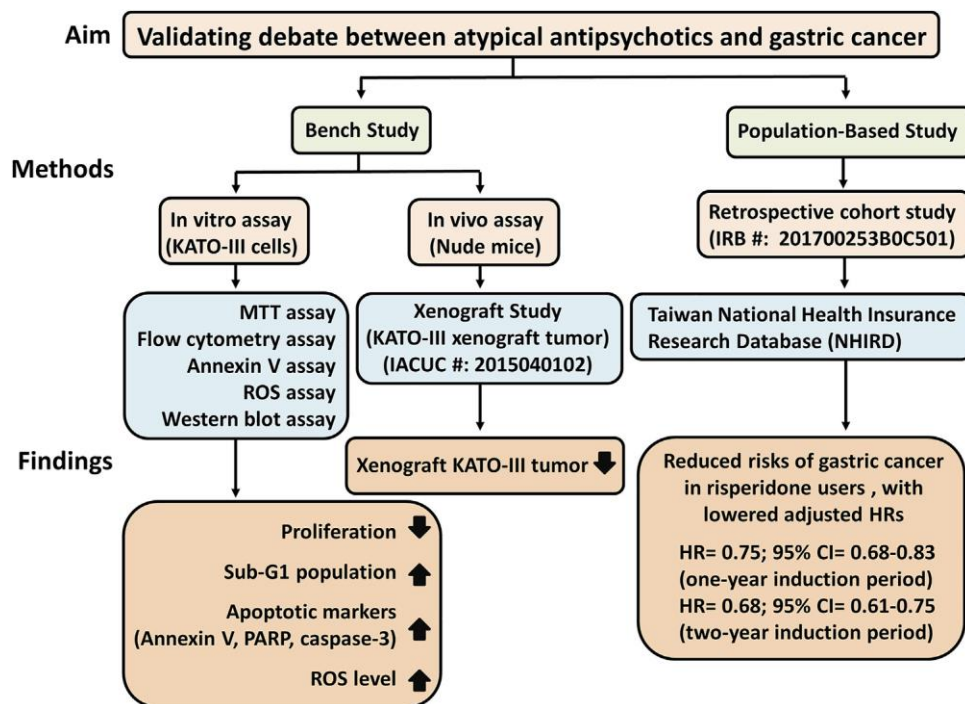
Στις ίδιες γραμμές, οι Gundogdu et al. παρατήρησαν *in vitro* πολλαπλασιασμό και καταστολή της μετανάστευσης καθώς και δοσοεξαρτώμενη βλάβη του DNA των κυττάρων MC7 με τον εφαρμογή της ρισπεριδόνης. Οι ακριβείς γονοτοξικοί μηχανισμοί δεν συζητήθηκαν, ωστόσο οι συγγραφείς πρότειναν τον ρόλο της ντοπαμίνης D2- και 5-HT2a- ERK και Akt μονοπάτια σηματοδότησης. Η ρισπεριδόνη έχει αντικαρκινική δράση μέσω του αποκλεισμού D2R, ενδεχομένως αυξημένης γλυκογόνο κινάσης συνθάσης-3 (GSK3) και μειωμένο επίπεδο φωσφορυλιωμένων ERK, AKT και β-κατενίνης. Η ρισπεριδόνη στον καρκίνο σχετίζεται με απόπτωση, καταστολή των πρωτεϊνών που σχετίζονται με κυτταρική ανάπτυξη και στόχους της σηματοδότησης Wnt/β-κατενίνης, κυκλίνη D και C-myc ενδεχομένως συμπεριλαμβανομένων έκφραση προαποπτωτικών πρωτεϊνών BIM (Bcl-2-like protein 11) και BAX (ρυθμιστής της απόπτωσης), και μειωμένη φωσφορυλίωση της SRC, AKT και P70S6K, αυξημένη κασπάση-3, που πιθανώς σχετίζεται με ενισχυμένη σερίνη/ φωσφατάση θρεονίνης πρωτεϊνική φωσφατάση 2A.

Η RIS σε δόσεις 1-2 mg/ημέρα βοηθά στη μείωση της εξάψεις που προκαλούνται από τη θεραπεία με ταμοξιφαίνη σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Η RIS δεν παρενέβη με την ταμοξιφαίνη σε αυτές τις ασθενείς. Η ταμοξιφαίνη ασκεί την κυτταροτοξική της και την αποπτωτική της δράση μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των συσσώρευση κυττάρων στη φάση G0/G1 του κυτταρικού κύκλου, διάσπαση της κασπάσης 9, της κασπάσης 7, της κασπάσης 3 και της πολυ-ADP-ριβόζης πολυμεράσης (PARP), μείωση της ρύθμισης των αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bcl-2 και Bcl-xL, ανοδική ρύθμιση των προ-αποπτωτικών πρωτεϊνών Bax και Bak και επαγωγή της πρωτεΐνης απόκρισης στο στρες των GRP 94 και GRP 78. Ο συνδυασμός των ταμοξιφαίνης με RIS δεν παρενέβη στην επαγόμενη από την ταμοξιφαίνη κυτταροτοξική επιδράσεις τόσο σε μοντέλα *in vitro* όσο και σε μοντέλα *in vivo*. [57]. Σε συνδυασμό με τη ρισπεριδόνη, η επαγόμενη από την ταμοξιφαίνη αναστολή της ανάπτυξης και αναστολή του κυτταρικού κύκλου των των κυττάρων T47D δεν παρεμποδίστηκε από τη ρισπεριδόνη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (Lin et al. 2014).

Επιπλέον, η ρισπεριδόνη αποτέλεσε σημαντικά ενίσχυσε την ενδοκυτταρική συσσώρευση της δοξορουβικίνης (doxo) σε ανθρώπινα κύτταρα σαρκώματος μήτρας ανθεκτικά στη doxo (MES-SA/Dx5), υποδηλώνοντας μια ευεργετική επίδραση της ρισπεριδόνης στην υπέρβαση της της πολυφαρμακευτικής αντοχής στη θεραπεία του καρκίνου[84]. Ως εκ τούτου, αυτό το εύρημα μπορεί να υποδηλώνει την πιθανότητα ότι υψηλότερη δόση ρισπεριδόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θεραπείες του γαστρικού καρκίνου. Μια πρόσφατη έκθεση έδειξε ότι η ρισπεριδόνη θα μπορούσε να προκαλέσει μακροαυτοφαγία σε μια ποικιλία κυττάρων και χρησιμοποιείται ως συμπλήρωμα στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, νευροεκφυλισμού και των καρκίνων [15]. Επιπλέον, μια μελέτη *in vitro*

ανέφερε ότι η ρισπεριδόνη θα μπορούσε να αυξήσει την επίπεδο της ενδοκυτταρικής γλουταθειόνης, η οποία προστατεύει τα φυσιολογικά κύτταρα από οξειδωτικές βλάβες.

Η ρισπεριδόνη άσκησε εμφανής ανασταλτικές επιδράσεις στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων KATO-III, μια κυτταρική σειρά ανθρώπινου γαστρικού καρκίνου. Παρατηρήθηκε σημαντική και δόσοεξαρτώμενη βιωσιμότητα των κυττάρων στα κύτταρα Hs27 (κύτταρα ελέγχου) παρουσία ρισπεριδόνης σε σύγκριση με τα κύτταρα KATO-III. Τα in vivo αποτελέσματα έδειξαν ότι η ρισπεριδόνη ανέστειλε σημαντικά την πολλαπλασιασμό των κυττάρων KATO-III προκαλώντας ROS και απόπτωση και ότι κατέστειλε την ανάπτυξη των ξενομοσχευμένων όγκων KATO-III σε γυμνά ποντίκια[19,47].



Εικόνα 11. Η ρισπεριδόνη στον γαστρικό καρκίνο (Lin and Huang 2022)

Χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα γλοιοβλαστώματος C6 και U87 in vitro και μονοκύτταρα για την αναπαράσταση της νόσου που αναπτύσσονται ως πολυκυτταρικά σφαιροειδή. Σφαιροειδή υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τον αντι-σχιζοφρενικό παράγοντα ρισπεριδόνη και έδειξαν ότι το γλοιοβλάστωμα και η σχιζοφρένεια μοιράζονται αμοιβαία φυσιολογικά χαρακτηριστικά. Τα σφαιροειδή συστήματα U87 και C6 αναλύθηκαν μοριακά μετά τη θεραπεία με ρισπεριδόνη όπου διαπιστώθηκε ότι τα μοντέλα σφαιροειδών U87 μοιάζουν σε μεγάλο βαθμό με τη συνολική συμπεριφορά της σχιζοφρένειας. Έτσι, ειδικά οι ασθενείς με σχιζοφρένεια που μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν όγκους στον εγκέφαλο θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω και να αντιμετωπίζονται αναλόγως.

Σε άλλη μελέτη, το σφαιροειδές του όγκου εφαρμόζεται σε δύο διαφορετικές σειρές γλοιοβλαστώματος που μοιάζουν με την εκδήλωση σχιζοφρένειας, μαζί με τη διερεύνηση της δυνητικής αντικαρκινικής επίδρασης της ρισπεριδόνης. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που δείχνουν ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια που έλαβαν θεραπεία με ρισπεριδόνη εμφάνισαν γλοιοβλάστωμα το οποίο διαγνώστηκε μεταθανάτια. Οι MMP-2 και MMP-9, οι οποίες λειτουργούν

αναδιαμορφώνοντας την την εξωκυττάρια μήτρα (ECM), έχουν αναφερθεί σε πολλές διαταραχές του ΚΝΣ προκαλώντας διαρροή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, μη φυσιολογική επούλωση πληγών, φλεγμονή, και τον καρκίνο. Όταν τόσο η νευροφλεγμονή όσο και η δυσλειτουργία του φραγμού συνδυάζονταν, όπου οι MMPs ήταν εμπλεκόμενοι και στις δύο διαδικασίες, η έκφρασή τους μπορεί να προωθήσει εξέλιξη διαφόρων διαταραχών του ΚΝΣ. Είναι επίσης ζωτικής σημασίας για την επεξεργασία διαφόρων πρωτεϊνών που σχετίζονται με τη συναπτογένεση, τη συναπτική πλαστικότητα και τη μακροχρόνια. Η MMP-2 είναι ένα από τα γονίδια που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και έχει αποδειχθεί ότι ρυθμίζεται ανοδικά στο ασθενείς. Η θεραπεία με ρισπεριδόνη φαίνεται να δρα μέσω ενεργοποίησης της MMP-2. Ως αποτέλεσμα, η αυξημένη έκφραση σε σφαιροειδή που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με ρισπεριδόνη ήταν αναμενόμενη και όταν σύγκριση, η αύξηση στα σφαιροειδή U87 ήταν μεγαλύτερη από ό,τι στη σειρά C6.

Ως παράγοντας μεταγραφής, ο NFκΒ εμπλέκεται στην αντοχή των κυττάρων, τη νευρωνική πρόοδο και την συναπτική πλαστικότητα και οι μελέτες με ποντίκια knock-out καθορίζουν διακριτικές ελλείψεις μνήμης. Σε μια μελέτη που έγινε με ρισπεριδόνη και αλοπεριδόλη αυξήθηκε ο αριθμός των όξινων κυστιδίων, ο οποίος ερμηνεύτηκε ως αυτοφαγικά κυστίδια. Η ανάλυση έκφρασης ανέφερε ότι τα επίπεδα LC3B των σφαιροειδών C6 και U87 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισπεριδόνη αυξήθηκαν, γεγονός που αποτελεί επιβεβαιωτική απόδειξη ότι και τα δύο, υπό την έννοια της έκφρασης της LC3B, είναι χρήσιμα μοντέλα. Η μελέτη αυτή μπορεί επίσης να είναι μία από τις λίγες μελέτες που μιμούνται τη σχιζοφρένεια μέσω σφαιροειδών γλοιώματος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρισπεριδόνη για την παρατήρηση τόσο της αντικαρκινικής και των αντι-σχιζοφρενικών επιδράσεων του φαρμάκου[85].

In vivo

Όταν διατυπώνεται με ρουμενικό οξύ, η ρισπεριδόνη (σκεύασμα VAL401) επιβραδύνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του προστάτη PC3 in vitro και επιβραδύνει την ανάπτυξη του όγκου του καρκίνου του προστάτη PC3 in vivo σε ξενομοσχεύματα σε ποντίκια. Τα τρία τέταρτα των γονιδίων που σχετίζονται με ανθρώπινες καταστάσεις ασθενειών έχουν ορθόλογα στην D. *Melanogaster* (κοινή μύγα των φρούτων) και όλα τα κύρια ανθρώπινα σηματοδοτικά μονοπάτια είναι παρόντα στην D. *Melanogaster*. Πρόσφατα, έχει καταστεί προφανές ότι το 17HSD10 υπερεκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα, ιδίως σε εκείνα των τύπων αδενοκαρκινώματος, με την πολυλειτουργική φύση του ενζύμου να συμβάλλει στη σταθεροποίηση των καρκινικών κυττάρων. Η κλοζαπίνη και η ρισπεριδόνη παρουσίασαν κάποια αναστολή[60].

Η ρισπεριδόνη άσκησε εμφανής ανασταλτικές επιδράσεις στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων KATO-III (κύτταρα γαστρικού καρκίνου). Για την επαλήθευση των επιδράσεων της θεραπείας με ρισπεριδόνη in vivo, ξενομοσχεύματα όγκου KATO-III δημιουργήθηκαν σε γυμνά ποντίκια BALB/c. Σημαντικά χαμηλότερος μέσος όγκος όγκου ανιχνεύθηκε σε ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε ρισπεριδόνη. Κυτταρικές μελέτες έδειξαν σημαντική δόσοεξαρτώμενη κυτταρική βιωσιμότητα στα κύτταρα Hs27 σε σύγκριση με KATO-III μετά από θεραπεία με ρισπεριδόνη. Η ρισπεριδόνη ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων KATO-III προκαλώντας απόπτωση, και αναστέλλει την ανάπτυξη των ξενομοσχευμάτων KATO-III όγκων σε μοντέλο ποντικού. Μια άλλη μελέτη πρότεινε επίσης ότι η ρισπεριδόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για βελτίωση της θεραπείας του καρκίνου, προκαλώντας την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων[5]. Παρόμοιο εύρημα παρουσιάστηκε στην παρούσα μελέτη ότι η ρισπεριδόνη επάγει την απόπτωση σε γαστρικά καρκινικά κύτταρα. Τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης είναι ότι η ρισπεριδόνη συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου.

Ρισπεριδόνη ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων μέσω της επαγωγής της απόπτωσης μέσω του αυξημένου επιπέδου ROS και ανέστειλε την ανάπτυξη των όγκου του ξενομοσχεύματος KATO-III σε ποντίκια. Επιπλέον, η πληθυσμιακή μελέτη διαπίστωσε ότι οι χρήστες ρισπεριδόνης είχαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με τους μη χρήστες, με μειωμένους προσαρμοσμένους λόγους κινδύνου (HR) για δύο περιόδους επαγωγής. Περαιτέρω μελέτες για πιθανή μηχανισμούς και κλινικές δοκιμές είναι δικαιολογημένες [19,47,86].

Η ρισπεριδόνη προκάλεσε απόπτωση και αυξημένες ενδοκυτταρικές ROS σε ανθρώπινα κύτταρα SW480 και κατέστειλε τον πολλαπλασιασμό των ξενομοσχευμένων όγκων SW480 σε γυμνά ποντίκια. Αυτή η μελέτη καταδεικνύει τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ρισπεριδόνης και του χαμηλότερου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Για όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της κλοζαπίνης, της κετιαπίνης και της ρισπεριδόνης, μια υψηλότερη αθροιστική δόση συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου [19]. Μια μελέτη των Kline et al. [87] ανέφερε ότι η χορήγηση ενός εκλεκτικού ανταγωνιστή της ντοπαμίνης D2-όπως υποδοχέων, όπως το ONC201, διαταράσσει την έκφραση και τη δραστηριότητα των υποδοχέων ντοπαμίνης, γεγονός που οδηγεί σε σημαντική αντικαρκινική δράση μέσω της ενεργοποίησης των ολοκληρωμένων αποκρίσεων στρες. Η αναστολή της υποδοχέα της ντοπαμίνης D2 σε καρκινικά κύτταρα του παγκρέατος μείωσε τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση και επιβράδυνε την ανάπτυξη όγκων ξενομοσχεύματος σε ποντίκια. Η ρισπεριδόνη προκαλεί απόπτωση σε μια κυτταρική σειρά αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου. Ειδικότερα, αυξανόμενες μελέτες έχουν τονίσει τη δυνατότητα διαμόρφωσης των ενδοκυτταρικών δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) για την ανάπτυξη της θεραπείας του καρκίνου. Τα στοιχεία έχουν δείξει ότι η συσσώρευση των ROS οδηγεί σε φωτοοξειδωτικό στρες και σε κυτταρικό θάνατο ειδικά για τον καρκίνο. Ως εκ τούτου, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν ότι η μεσολάβηση ROS απόπτωσης θα μπορούσε να είναι ένας πιθανός μηχανισμός δράσης για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου.

In vivo σε ανθρώπους

Οι Polavarapu et al. έχουν αποδείξει ότι οι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, θα μπορούσαν ενδεχομένως να έχουν αντικαρκινική δράση [42]. Σύμφωνα με αυτό διεξήχθη κλινική δοκιμή για τη μέτρηση και την ανάλυση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων ενός λιπιδικού τύπου σκευάσματος της ρισπεριδόνης, VAL401. Το σκεύασμα VAL401 έχει σχεδιαστεί για να επαναπροσδιορίσει τη ρισπεριδόνη από αντιψυχωσικό σε θεραπεία του αδενοκαρκινώματος, με το λιπιδικό σκεύασμα να μεταβάλλει την κυτταρική πρόσληψη της ρισπεριδόνης. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ένα σκεύασμα ρισπεριδόνης με το φυσικό συζευγμένο λινολεϊκό οξύ, γνωστό ως ρουμινικό οξύ παρέχει δυνητική αντικαρκινική δράση, ενώ οι προκλινικές δοκιμές μη διαμορφωμένης ρισπεριδόνης δεν το έδειξαν.

Πραγματοποιήθηκε κλινική δοκιμή φάσης 2 σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε προχωρημένο στάδιο. Με τη μέτρηση των συγκεντρώσεων στο αίμα τόσο της ρισπεριδόνης όσο και του κύριου μεταβολίτη της, της 9-υδροξυριςπεριδόνης, μετά την μιας εφάπαξ δόσης από το στόμα, η συνδυασμένη επίδραση του νέου σκευάσματος στον συγκεκριμένο πληθυσμό συγκρίθηκε με την ιστορικά δεδομένα σχετικά με την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και την κάθαρση της ρισπεριδόνης. Αυτή η μελέτη παρείχε μια πρώτη αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής αυτού του νέου λιπιδικού σκευάσματος της ρισπεριδόνης μετά από μία εφάπαξ δόση. Η έκθεση των ασθενών στο δραστικό

τμήμα δεν ήταν γενικά μεγαλύτερη με το VAL401 από ό,τι με το συμβατικής μορφής ρισπεριδόνη, υποστηρίζοντας τη χρήση των δεδομένων ασφάλειας και ανεκτικότητας για τη συμβατικά παρασκευασμένη ρισπεριδόνη κατά τη διάρκεια περαιτέρω δοκιμών του VAL401 για τη θεραπεία του καρκίνου[60].

4.2.4 Δράση Σουλπιρίδης στον καρκίνο

Δράσεις σε κυτταρικές σειρές (in vitro)

Κύτταρα MCF-7 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αλοπεριδόλη, ρισπεριδόνη, παλιπεριδόνη, σουλπιρίδη, ολανζαπίνη και μπλονανσερίνη. Όταν τα αντιψυχωσικά προστέθηκαν σε κύτταρα MCF-7 κανένα δεν έδειξε καμία επίδραση στην προώθηση της ανάπτυξης των κυττάρων. Η σουλπιρίδη, δεν δρα στα κύτταρα MCF-7 από μόνη της, αλλά έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ανταπόκριση στη δεξαμεθαζόνη[63].

Μία άλλη μελέτη (Li et al.,2022) να φέρει ότι η ανώμαλη μεθυλίωση του υποκινητή και η επακόλουθη ανώμαλη γονιδιακή έκφραση είναι σημαντικοί επιγενετικοί μηχανισμοί που προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Το LINC00092 είναι ένα lncRNA που καθοδηγείται από τη μεθυλίωση στην BC και θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δυνητικό θεραπευτικό στόχο για την ασθένεια αυτή. Το LINC00092 υπερμεθυλώθηκε και υποεκφράστηκε τόσο σε ιστούς BC όσο και σε κυτταρικές σειρές. Το LINC00092 βρέθηκε να είναι διαγνωστικός δείκτης για την BC, με τη χαμηλή του έκφραση να σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Η υπερέκφραση του LINC00092 ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και τον κυτταρικό κύκλο των κυττάρων BC in vitro. Η νιμεσουλίδη και η σουλπιρίδη εξετάστηκαν ως πιθανά στοχευμένα θεραπευτικά φάρμακα για το LINC00092 στην BC και η σουλπιρίδη παρατηρήθηκε ότι αντιστρέφει εν μέρει την πολλαπλασιαστική επίδραση της (μικρής παρεμβολής) si-LINC00092 στα κύτταρα BC.

Επιπλέον η γονοτοξική επίδραση της αμισουλπρίδης (AMD) και της σουλπιρίδης (SPD) έχουν διερευνηθεί σε φυσιολογικές ανθρώπινες λεμφοκυτταρικές καλλιέργειες περιφερικού αίματος. Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η αμισουλπρίδη (AMD) έχει δυνητικές κυτταροτοξικές επιδράσεις σε ανθρώπινα λευκά αιμοσφαίρια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη λευκοπενίας και ουδετεροπενίας.

Δράσεις σε ζώα(in vivo)

Άλλη μελέτη διερεύνησε τις αντικαρκινικές επιδράσεις του συνδυασμού θεραπείας της δεξαμεθαζόνης (DEX) και της σουλπιρίδης (SUL), έναντι ανθεκτικών στα φάρμακα και μεταστατικών καρκίνων του μαστού που περιλαμβάνει καρκινικά βλαστικά κύτταρα (CSC). Η από του στόματος χορήγηση του SUL από μόνη της δεν ανέστειλε την ανάπτυξη του όγκου στο μοντέλο ξενομοσχεύματος ανθρώπινου καρκίνου του μαστού MCF-7/Adr, αλλά μείωσε δοσοεξαρτώμενα το ποσοστό των CSCs in vitro και σε vivo. Αντίθετα, η συνδυασμένη θεραπεία SUL και DEX κατέστειλε σημαντικά την ανάπτυξη του όγκου στο μοντέλο MCF-7/ Adr ξενομοσχεύματος με μικρή συστηματική τοξικότητα και πνευμονική μετάσταση στο μοντέλο ξενομοσχεύματος 4T1 μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ποντίκι.

Η συνδυαστική θεραπεία μείωσε σημαντικά τα επίπεδα της MMP-2, αλλά αύξησε τα επίπεδα της E-καντερίνης στους όγκους του ξενομοσχεύματος 4T1. Επιπλέον ανέστειλε σημαντικά το σχηματισμό κυτταρικών αποικιών,την μετανάστευση και την εισβολή των κυττάρων 4T1 και του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού MDA-MB-231 in vitro. Η σουλπιρίδη ενισχύει την ανασταλτική επίδραση της δεξαμεθαζόνης στην ανάπτυξη του όγκου στον ανθεκτικό στα φάρμακα καρκίνο του μαστού και μείωσε

το ποσοστό των καρκινικών βλαστικών κυττάρων in vitro και in vivo. Επίσης, η σουλιπρίδη ενίσχυσε την αναστολή της πνευμονικής μετάστασης με την δεξαμεθαζόνη σε μοντέλο ξеноμοσχεύματος 4T1. Η σουλιπρίδη ενίσχυσε την ανασταλτική επίδραση της δεξαμεθαζόνης στην στο σχηματισμό αποικιών μεταστατικών καρκινικών κυττάρων και ενίσχυσε τις ανασταλτικές επιδράσεις της δεξαμεθαζόνης στη μετανάστευση και την εισβολή των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων[63].

Σε πιο πρόσφατη μελέτη ερευνήθηκαν οι φαρμακοκινητικές (PK) ιδιότητες της SUL σε γυμνά ποντίκια και αναπτύχθηκε ένα μοντέλο για τον ποσοτικό χαρακτηρισμό της συνεργιστικής δράσης της DEX και της SUL σε προκλινικά ξеноμοσχεύματα καρκίνου του μαστού. Συνοπτικά, ένα μοντέλο PK/PD που βασίζεται σε ημι-μηχανισμό αναπτύχθηκε και αξιολογήθηκε με βάση προκλινικά δεδομένα για την ποσοτική περιγραφή της αντικαρκινικής αποτελεσματικότητας της DEX σε συνδυασμό με SUL και της συνεργιστικής τους επίδρασης στον ανθεκτικό στα φάρμακα καρκίνο του μαστού. Η DEX ανέστειλε τη φυσική ανάπτυξη του όγκου και το SUL ενίσχυσε σημαντικά την αποτελεσματικότητα της DEX[69].

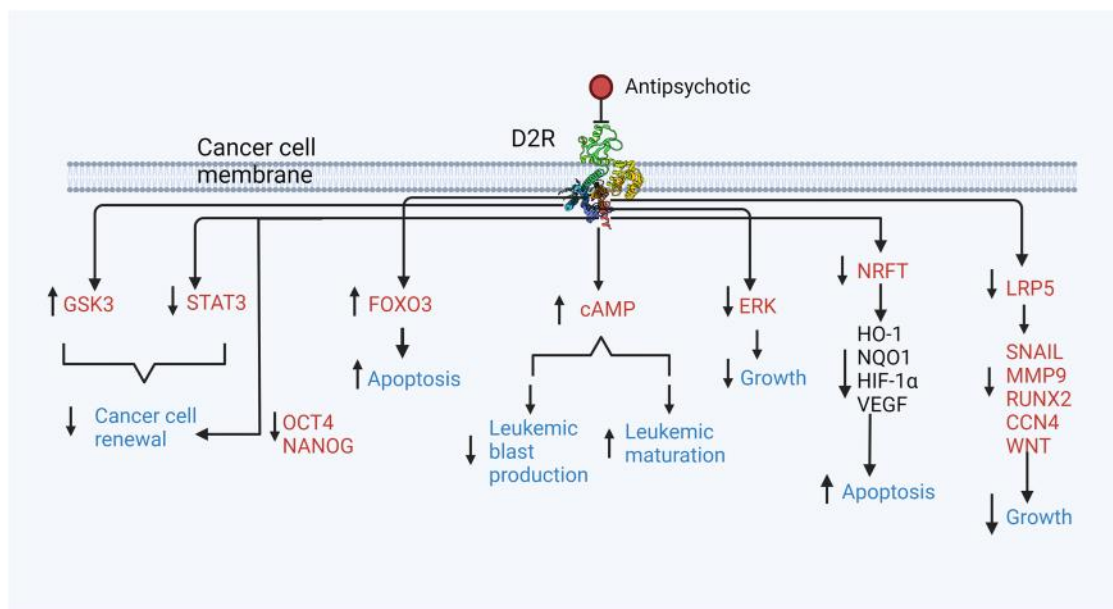
Η θεραπεία με σουλιπρίδη ανέστειλε τη συχνότητα εμφάνισης αδеноκαρκινώματος της μήτρας και προκαρκινικών αλλοιώσεων των άτυπων υπερπλασίας του ενδομητρίου. Η σουλιπρίδη εμπόδισε σημαντικά την εμφάνιση του επίμονου οίστρου καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Η πολλαπλότητα των νεοπλασματικών νεοπλασιών της μήτρας αλλοιώσεων στην ομάδα της σουλιπρίδης ήταν χαμηλότερη από από εκείνη της ομάδας ελέγχου. Στην ομάδα ελέγχου, το 83% των ζώων παρουσίασε άτυπη αδενική υπερπλασία και το 13% των ζώων εμφάνισε αδеноκαρκίνωμα του ενδομητρίου. Στις ωοθήκες, η απουσία CL, η οποία υποδηλώνει επίμονη ανωορρηξία, παρατηρήθηκε σχεδόν σε όλα τα ζώα στην ομάδα ομάδα ελέγχου.

Αντίθετα, τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σουλιπρίδη παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα απουσίας CL σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αν και το 36% των ζώων παρουσίασαν υπερτροφία των ωχρινικών κυττάρων. Στον κόλπο, στρωματική υπερπλασία παρατηρήθηκε στα μισά από τα ζώα ελέγχου, ενώ κανένα ή λίγα ζώα δεν εμφάνισαν στρωματική υπερπλασία στις ομάδες σουλιπρίδης. Δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στη συχνότητα εμφάνισης των πολλαπλασιαστικών αλλοιώσεων στην υπόφυση, στους μαστικούς αδένες και στους θυρεοειδή αδένες στις ομάδες της σουλιπρίδης και της EGME και στα επινεφρίδια. Στην ομάδα της σουλιπρίδης, η διεύρυνση του μαστικού αδένος παρατηρήθηκε σε όλα σχεδόν τα ζώα. Τα επίπεδα PRL και P4 ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα της σουλιπρίδης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου[70].

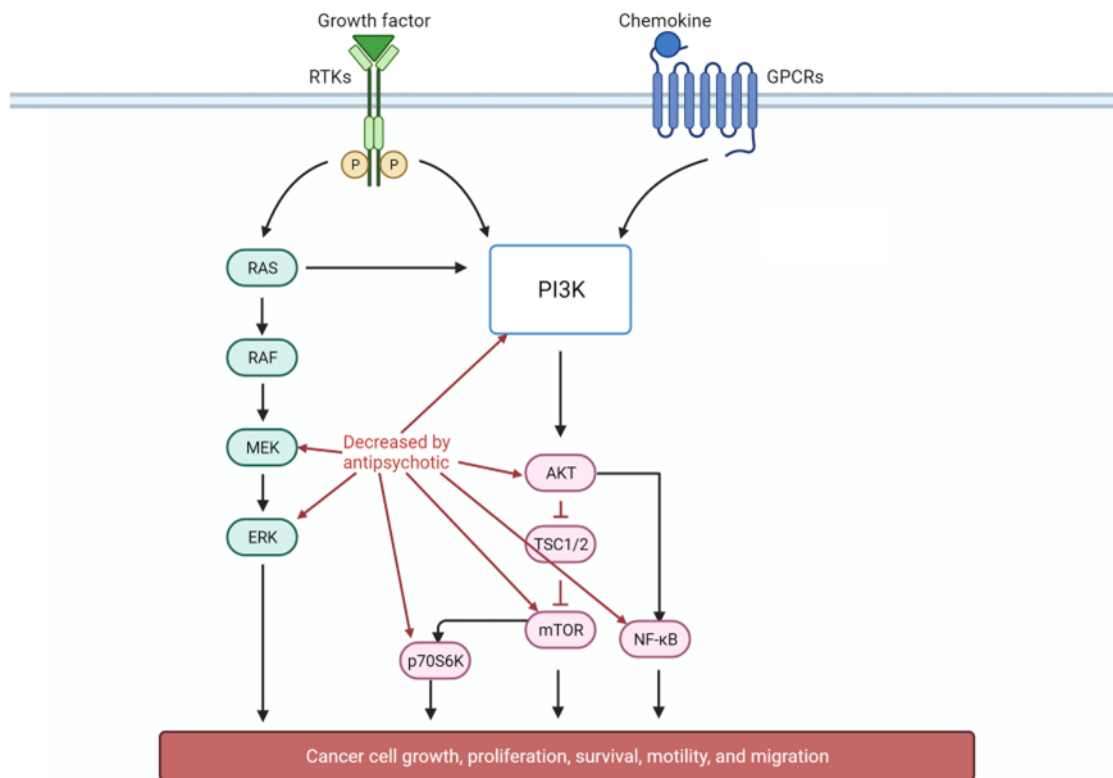
Σε μια άλλη μελέτη, η SPD προκάλεσε δοσοεξαρτώμενη μείωση των επιπέδων του TNF-α (παράγοντα νέκρωσης όγκων-α) των μακροφάγων περιτοναϊκών ποντικών[89]. Η SPD, μαζί με την κλοζαπίνη, έχει βρεθεί ότι ενεργοποιεί την απομεθυλίωση του DNA στον εγκέφαλο[46].

Η χαμηλή μεμβρανική διαπερατότητα και οι ασθενείς βασικές χημικές ιδιότητες της σουλιπρίδης υποδηλώνουν ότι μπορεί να απαιτεί μεταφορά με τη μεσολάβηση μεταφορέα για να διεισδύει στις κυτταρικές μεμβράνες και μπορεί να είναι καλό υπόστρωμα για τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων της οικογένειας SLC22. Η μεταφορά της σουλιπρίδης από την κορυφή προς τη βάση μεσολαβείται από τον μεταφορέα πεπτιδίων PEPT1, τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων OCTN1 και OCTN2 στην ακραία μεμβράνη, και από τον βασικό μεταφορέα πεπτιδίων στη βασική μεμβράνη. Η μεταφορά από τη βασική προς την ακρολοφία διαμεσολαβείται από τον βασικό μεταφορέα πεπτιδίων και τον μεταφορέα οργανικών κατιόντων OCT1 στη βασολατρική μεμβράνη και από την P-γλυκοπρωτεΐνη στην ακραία μεμβράνη. Μια μείωση της απορρόφησης της σουλιπρίδης μπορεί να εμφανιστεί σε πρωτόκολλα συγχορήγησης που περιλαμβάνουν PEPT1-, OCTN1- και OCTN2-μεταφερόμενα φάρμακα.

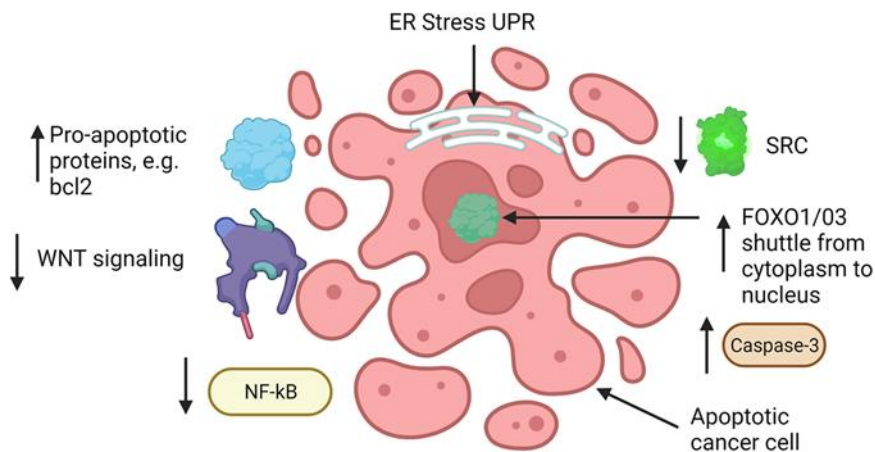
Η συγχρόνηση με χρήση των φαρμάκων που μεταφέρονται με την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη, αντίθετα, μπορεί να ενισχύσει την απορρόφηση της σουλπιρίδης. Η πρόσληψη και η εκροή σουλπιρίδης από τις ακραίες μεμβράνες σε Caco-2 κύτταρα διαμεσολαβείται από φορείς και η πρόσληψη διαμεσολαβείται από τον πεπτιδικό μεταφορέα PEPT1 και τους μεταφορείς οργανικών κατιόντων OCTN1 και OCTN2, και επιπλέον, η εκροή μπορεί να μεσολαβεί η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη. Επίσης η σουλπιρίδη έχει αντικαρκινική δράση γιατί προκαλεί αποκλεισμό του D2R[126].



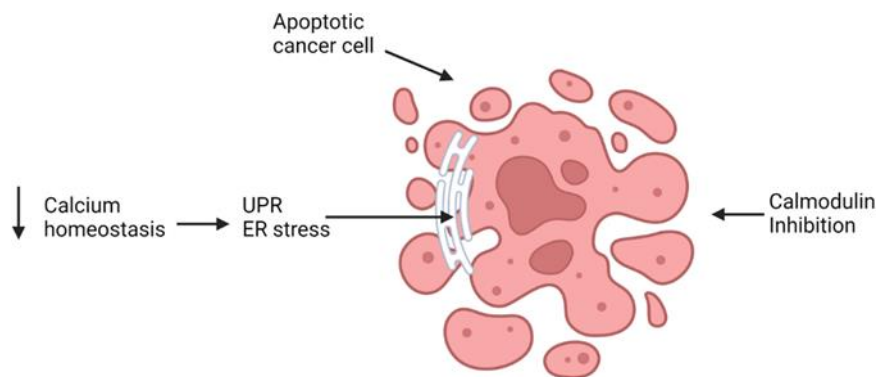
Εικόνα 12. Επίδραση του αντιψυχωσικού ανταγωνισμού του υποδοχέα ντοπαμίνης D2 (D2R) σε καρκινικά κύτταρα. cAMP=κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, CCN4 =παράγοντας κυτταρικής επικοινωνίας δικτύου 4, ERK=εξωκυτταρική κινάση ρυθμιζόμενου σήματος, FOXO3=forkhead box O3, GSK3 = κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου-3, HO-1 =Οξυγενάση του αίματος-1, LRP5 = υποδοχέας 5 που σχετίζεται με λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας, MMP9 =μεταλλοπεπτιδάση της μήτρας 9, Nanog=Nanog homeobox, NQO1 =NAD(P)H οξειδοαναγωγή της κινόνης 1, NRF2 = πυρηνικός ερυθροειδούς-2 σχετιζόμενος παράγοντας 2, OCT4 =μεταγραφικός παράγοντας 4 που δεσμεύει οκταμερή, RUNX2 =μεταγραφικός παράγοντας 2 της οικογένειας Runx, SNAIL = πρωτεΐνη SNAIL με δάκτυλο ψευδαργύρου, STAT3 =μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής 3, VEGF=αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, WNT=σηματοδοτικό μονοπάτι WNT. Δημιουργήθηκε με το BioRender.com.



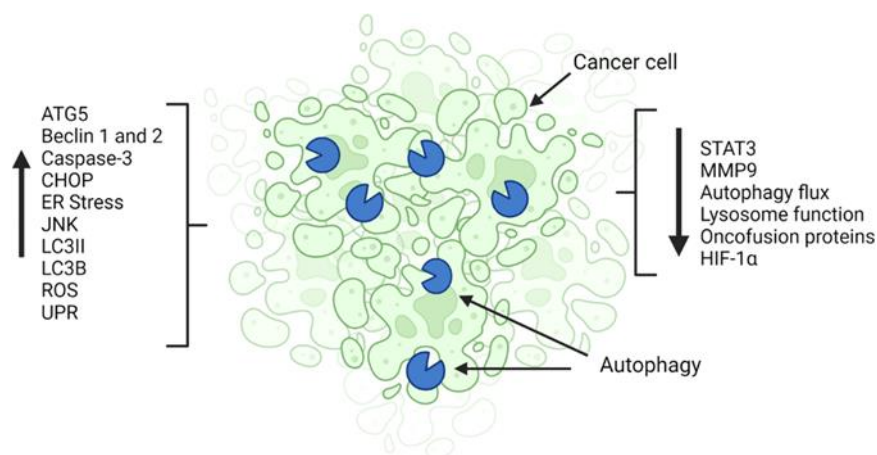
Εικόνα 13. Αναστολή των μονοπατιών σηματοδότησης στον καρκίνο που οδηγούν σε καταστολή της ανάπτυξης, του πολλαπλασιασμού και της επιβίωσης. (α) Προσαρμογή από το PI3K Pathway in Cancer από το BioRender.com (2022). (β) Ανακτήθηκε από το <https://app.biorender.com/biorender-templates>.



Εικόνα 14 . Αλλαγές που προκαλούνται από αντιψυχωσικά και οδηγούν σε απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. ER=ενδοπλασματικό δίκτυο, FOXO1/03 =forkhead box 01 και 03, NF-κB=πυρηνικός παράγοντας, SRC=SRC πρωτεϊνική κινάση τυροσίνης. Δημιουργήθηκε με το BioRender.com



Εικόνα 15 . Μηχανισμοί διαταραχής της ομοιόστασης με αντιψυχωσικά που οδηγούν σε απόπτωση. ER=ενδοπλασματικό δίκτυο, UPR=απόκριση μη διπλωμένων πρωτεϊνών. Δημιουργήθηκε με BioRender.com



Εικ. 16. Αντιψυχωτικοί μηχανισμοί επαγωγής της αυτοφαγίας σε καρκινικά κύτταρα. ATG5 = πρωτεΐνη που σχετίζεται με την αυτοφαγία 5, CHOP= ομόλογη πρωτεΐνη C/EBP, HIF-1α= επαγωγίμος παράγοντας υποξίας 1α, JNK= C-Jun N-τερματικές κινάση, LC3II=συνδεδεμένη με την ελαφριά αλυσίδα 3 της πρωτεΐνης 1 που σχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους ισομορφή, LC3B=πρωτεΐνες που συνδέονται με τους μικροσωληνίσκους 1 A/1B ελαφριά αλυσίδα 3B, MMP9=μεταλλοπεπτιδάση της μήτρας, ROS=αντιδραστικά είδη οξυγόνου, STAT3=μετατροπέας σήματος και ενεργοποιητή της μεταγραφής 3, UPR= απόκριση των αναδιπλωμένων πρωτεϊνών. Δημιουργήθηκε με το BioRender.com.

Σκοπός

Με βάση μελέτες παρατηρείται μειωμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, παρόλο που τις περισσότερες φορές υιοθετούν ανθυγιεινές συνήθειες. Θα διερευνηθεί αν αυτή η χαμηλότερη συχνότητα σχετίζεται με την αντιψυχωτική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς. Στο Εργαστήριο Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων έχουν διεξαχθεί *in vitro* μελέτες που αποδεικνύουν την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αλλά και την επαγωγή κυτταρικού θανάτου σε καρκινικές κυτταρικές σειρές μετά από χορήγηση διάφορων αντιψυχωσικών. Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης της ρισπεριδόνης με το DNA χρησιμοποιώντας την τεχνική NMR. Αυτή η διερεύνηση σχετίζεται με τη στρατηγική της «επαναστόχευσης» φαρμάκων.

Πειραματικό μέρος

Φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού (NMR)

Πολλοί πυρήνες ατόμων παρουσιάζουν μαγνητικές ιδιότητες οι οποίες σχετίζονται με την περιστροφή των θεμελιωδών πυρηνικών σωματιδίων. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, οι ατομικές πυρηνικές ροπές που εμφανίζονται μέσα σε οποιοδήποτε υλικό είναι προσανατολισμένες τυχαία, έτσι ώστε το σύστημα δεν εμφανίζει μαγνητική ροπή. Ωστόσο, εάν τοποθετηθεί μεταξύ των πόλων ενός ισχυρού μαγνήτη, οι ροπές τείνουν να ευθυγραμμιστούν με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο που δημιουργείται. Μικρά ποσά ενέργειας απαιτούνται για να περιστρέψουν τα μόρια ώστε να μην είναι ευθυγραμμισμένες οι ροπές με το πεδίο. Τα ποσά ενέργειας αυτά είναι κβαντισμένα. Η φασματοσκοπία NMR βασίζεται στις διεγέρσεις αυτές των μαγνητικών πυρήνων, οι οποίοι βρίσκονται σε ισχυρό ομογενές μαγνητικό πεδίο.

Πυρήνες οι οποίοι εμφανίζουν άρτιο ατομικό και μαζικό αριθμό, όπως ($^{12}_6\text{C}$), ($^{16}_8\text{O}$), ($^{32}_{16}\text{S}$) δεν παρουσιάζουν γωνιακή στροφορμή ($I=0$), δεν εκδηλώνουν μαγνητικές ιδιότητες και δε δίνουν φάσματα NMR. Πυρήνες που έχουν περιττό μαζικό αριθμό ή περιττό ατομικό αριθμό ή και τα δύο ταυτόχρονα, παρουσιάζουν μαγνητικές ιδιότητες. Παραδείγματα τέτοιων μορίων είναι τα ($^{13}_6\text{C}$), ($^{19}_9\text{F}$).

Υπάρχουν δύο καταστάσεις στις οποίες μπορεί να βρίσκεται ένα πρωτόνιο, στη μία η στροφορμή του είναι ευθυγραμμισμένη σύμφωνα με τη φορά του εφαρμοζόμενου πεδίου ενώ στη δεύτερη τάσσεται αντίθετά του. Ο παράλληλος προσανατολισμός αποτελεί τη βασική κατάσταση χαμηλής ενέργειας, ενώ ο αντιπαράλληλος τη διεγερμένη κατάσταση υψηλής ενέργειας. Η πυρηνική στροφορμή ενός πρωτονίου που βρίσκεται εντός μαγνητικού πεδίου μπορεί να έχει έναν από τους δύο δυνατούς προσανατολισμούς. Έτσι, οι επιτρεπόμενοι κβαντικοί αριθμοί που μπορεί να πάρει το spin ενός πρωτονίου είναι $\frac{1}{2}$ και $-\frac{1}{2}$. Οι θεμελιώδεις εξισώσεις που περιγράφουν τις παραπάνω συσχετίσεις είναι οι:

$$\Delta E = (\gamma \cdot h \cdot H) / (2 \cdot \pi)$$

όπου ΔE : η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων, γ : ο γυρομαγνητικός ρυθμός, μία σταθερά χαρακτηριστική ενός συγκεκριμένου πυρήνα, h : η σταθερά του Planck, H : η ισχύς του εφαρμοζόμενου πεδίου.

$$\Delta E = h \cdot \nu$$

όπου ν : η συχνότητα της απορρόφησης του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, η οποία ισούται με $\nu = (\gamma \cdot H) / (2 \cdot \pi)$.

Μία συνήθης πειραματική πορεία που ακολουθείται κατά την ανάλυση NMR, είναι να διατηρείται σταθερή η τιμή του σήματος της ραδιοσυχνότητας, ν , και να μεταβάλλεται η ισχύς του εξωτερικού πεδίου, H . Το δείγμα τοποθετείται μεταξύ των πόλων ενός μαγνήτη και περιβάλλεται από ένα πηνίο συνδεδεμένο με έναν ταλαντωτή. Η συχνότητα των παλμών του ταλαντωτή ποικίλει και όταν συμπίσει με τη συχνότητα που χαρακτηρίζει τη μετάβαση μεταξύ των δύο καταστάσεων, ενέργεια απορροφάται από το σύστημα. Μιας και μεταβολή της συχνότητας δεν μπορεί να επιτευχθεί εύκολα, η πιο συνηθισμένη τεχνική που χρησιμοποιείται είναι η διατήρηση σταθερής συχνότητας με εναλλαγή της

έντασης του μαγνητικού πεδίου. Η απορρόφηση της ενέργειας μεταφράζεται σε ηλεκτρικό σήμα, το οποίο εμφανίζεται ως σήμα ενός ανιχνευτή.

Χαρακτηριστικά στοιχεία φασμάτων NMR

Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των φασμάτων NMR, είναι ότι σε ένα δεδομένο πεδίο, παρατηρούνται μικρές διαφορές στις συχνότητες απορρόφησης των πρωτονίων του ίδιου είδους σε διαφορετικά χημικά περιβάλλοντα. Αυτό συμβαίνει λόγω του ότι το ισχυρό εξωτερικό πεδίο αλληλεπιδρά όχι μόνο με τα πρωτόνια αλλά και με τα ηλεκτρόνια του μορίου.

Το ηλεκτρονικό νέφος ενός μορίου εμφανίζει διαμαγνητική θωράκιση, δημιουργώντας ένα μικρό τοπικό μαγνητικό πεδίο αντίθετης κατευθύνσεως από το εφαρμοζόμενο. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο ότι τα ηλεκτρόνια προστατεύουν τον πυρήνα, σε ένα μικρό ποσοστό, έτσι ώστε να μειώνεται ελαφρά η επίδραση του εφαρμοζόμενου πεδίου.

Τα πρωτόνια συντονίζονται σε διαφορετικές συχνότητες, ανάλογα με το είδος του δεσμού H-X και την ύπαρξη στο μόριο ομάδων, που επηρεάζουν τη συμπεριφορά των πρωτονίων.

Σε δεσμούς H→X, όπου X είναι δέκτης ηλεκτρονίων, η ηλεκτρονική πυκνότητα στον πυρήνα υδρογόνου είναι ελαττωμένη, με αποτέλεσμα τη μειωμένη διαμαγνητική προστασία και τη μετατόπιση του σήματος συντονισμού σε μικρότερες τιμές πεδίου. Αντίθετα, σε δεσμούς H←X, όπου X είναι δότης ηλεκτρονίων, η ηλεκτρονική πυκνότητα στον πυρήνα υδρογόνου θα είναι αυξημένη και η συχνότητα συντονισμού μετατοπισμένη σε μεγαλύτερες τιμές πεδίου.

Μιας και η χημική μετατόπιση εξαρτάται από την ισχύ του εφαρμοζόμενου πεδίου, τα δεδομένα των χημικών μετατοπίσεων ερμηνεύονται με βάση κάποια πρότυπα. Έτσι, ως χημική μετατόπιση ορίζεται η σχετική διαφορά σε σχέση με τη συχνότητα συντονισμού ενός δείγματος αναφοράς, συνήθως tetramethylsilane (TMS).

Εάν ν_δ είναι η συχνότητα συντονισμού του εξεταζόμενου πρωτονίου του δείγματος, ν_0 της ουσίας αναφοράς και ν_0 η βασική συχνότητα λειτουργίας του φασματομέτρου, τότε η χημική μετατόπιση εκφράζεται με την κλίμακα δ , όπου $\delta = (\nu_\delta - \nu_0) / \nu_0 \cdot 10^6$ ppm.

Τα φάσματα NMR βασίζονται επίσης στο φαινόμενο της spin-spin συζεύξεως, δηλαδή του διαχωρισμού μίας κορυφής συντονισμού σε ομάδα πολλαπλών συμμετρικών κορυφών, που οφείλεται στην αλληλεπίδραση των spin των γειτονικών πυρήνων. Εάν δύο μαγνητικοί πυρήνες είναι αρκετά κοντά και οι γωνιακές σχέσεις μεταξύ των δεσμών που τους συγκρατούν είναι κατάλληλες, τότε οι δύο πυρήνες δεν δρουν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο.

Όταν ένα από τα πρωτόνια ομάδων μεθυλίου απορροφά ενέργεια, η συχνότητα της απορρόφησης του αυξάνεται ή μειώνεται ελαφρώς σχετικά με αυτή της ομάδας μεθυλενίου, πράγμα που εξαρτάται από το spin των πρωτονίων των ομάδων του μεθυλίου. Η απόσταση σε Hz μεταξύ των επιμέρους κορυφών που δημιουργούνται υπολογίζουν τη σταθερά σύζευξης, J, η οποία φανερώνει την ισχύ της αλληλεπίδρασης μεταξύ των δύο ομάδων.

Στα φάσματα πολλών ενώσεων ^1H NMR οι κορυφές συντονισμού διαχωρίζονται σε συμμετρικές πολλαπλές ομάδες κορυφών (διπλές, τριπλές, κλπ.) λόγω της αλληλεπίδρασης των spin γειτονικών πρωτονίων. Η πολλαπλότητα αυτή καλείται spin spin σύζευξη και διαδίδεται όχι μέσω του χώρου, αλλά μέσω δεσμών του μορίου.

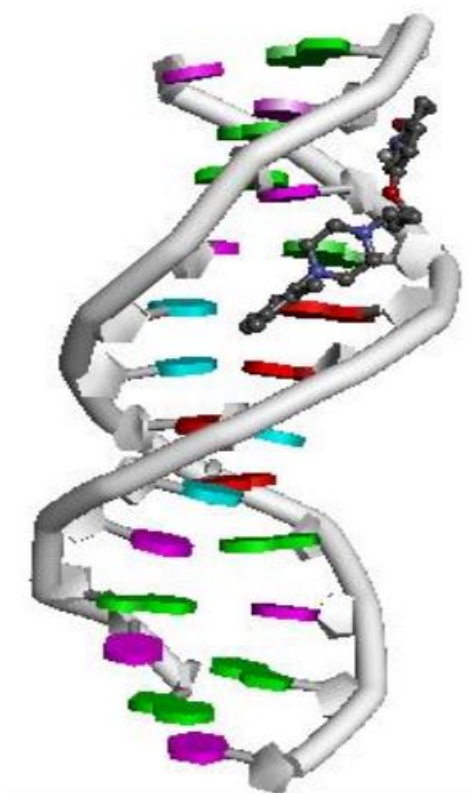
Όταν μία ομάδα μαγνητικώς ισοτίμων $1H$, δηλαδή πρωτονίων με ίδιο J , έχει n ισότιμα γειτονικά $1H$, τα $1H$ της ομάδας δίνουν μία σύνθετη κορυφή στο φάσμα NMR με πολλαπλότητα $(n+1)$.

Εφαρμογές φασματοσκοπίας NMR:

1. Προσδιορισμός του ρυθμού διαφόρων αντιδράσεων
2. Προσδιορισμός της δομής μίας ένωσης
3. Ποιοτική ανάλυση
4. Ποσοτική ανάλυση

Ο μηχανισμός δράσης των συνήθων φαρμακευτικών θεραπειών για τις ψυχιατρικές διαταραχές παραμένει ουσιαστικά άγνωστος. Λίγα είναι γνωστά για τις επιδράσεις των ψυχοτρόπων φαρμάκων στον μεταβολισμό του εγκεφάλου είτε στον άνθρωπο είτε στα ζώα. Έχουν μελετηθεί οι επιδράσεις της αλοπεριδόλης, της κλοζαπίνης, της ολανζαπίνης, της ρισπεριδόνης, της αριπιπραζόλης (αντιψυχωσικά)-βαλπροϊκό, καρβαμαζαπίνη (σταθεροποιητές της διάθεσης) και φαινυτοΐνη (αντιεπιληπτικό φάρμακο) στους μεταβολίτες του εγκεφάλου αρουραίων. Οι σχετικές συγκεντρώσεις των ενδογενών μεταβολιτών προσδιορίστηκαν με τη χρήση φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων ($1H$ NMR) υψηλής ανάλυσης. Τα περισσότερα φάρμακα μετέβαλαν επίσης τα επίπεδα διαφόρων μεταβολιτών που σχετίζονται με το μεταβολισμό της γλυκόζης, τη νευροδιαβίβαση (συμπεριλαμβανομένου του γλουταμινικού και του ασπαρτικού) και των ινοσιτόλων. Η περαιτέρω μελέτη αυτών των μεταβολιτών σε προκλινικά μοντέλα αναμένεται να διευκολύνει την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών θεραπειών για ψυχιατρικές διαταραχές με βελτιωμένη αποτελεσματικότητα και προφίλ παρενεργειών. Στον εγκέφαλο, οι σχετικές συγκεντρώσεις τους παρέχουν πληροφορίες για τη νευρική λειτουργία και τη δομική ακεραιότητα. Η μέτρηση των μεταβολικών μεταβολών στον εγκεφαλικό ιστό μετά από θεραπεία με ψυχοτρόπα φάρμακα θα μπορούσε, επομένως, να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων και τη βιοχημική παθολογία των ψυχιατρικών διαταραχών.

Μελέτες με τη χρήση φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού (MRS) που διερευνούν τη σχιζοφρένεια σε ασθενείς έχουν εντοπίσει μεταβολές σε διάφορους μεταβολίτες του εγκεφάλου, όπως η μείωση του NAA, έναν δείκτη για τη νευρωνική ακεραιότητα, και αυξημένα επίπεδα γαλακτικού, ενός σημαντικού μεταβολίτη που αντανάκλα τη μεταβολική κατάσταση των νευρώνων και αστροκυττάρων. Μελέτες MRS στη διπολική διαταραχή ασθενείς έχουν επίσης διαπιστώσει περιφερειακές ανωμαλίες της NAA, της χολίνης και του γλουταμινικού/γλουταμίνης στον εγκέφαλο. Μελέτες μεταβολικής με βάση τη φασματοσκοπία NMR σε μεταθανάτιο ανθρώπινο εγκέφαλο και σε αρουραίου έχουν επίσης εντοπίσει μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές και σταθεροποιητές της διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στην κρεατίνη, τη μυο-ινοσιτόλη και τους νευροδιαβιβαστές GABA και γλουταμινικό. Η μεταβολική με βάση τη φασματοσκοπία NMR μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παρακολουθήσει ενός ευρέος φάσματος μεταβολιτών σε βιολογικά δείγματα. NMR φασματοσκοπία έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς σε μελέτες σχετικά με σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή και άλλες ασθένειες.



Εικόνα 17. Molecular Docking της αλληλεπίδραση της αριτυπραζόλης με DNA (Hadidi 2021)

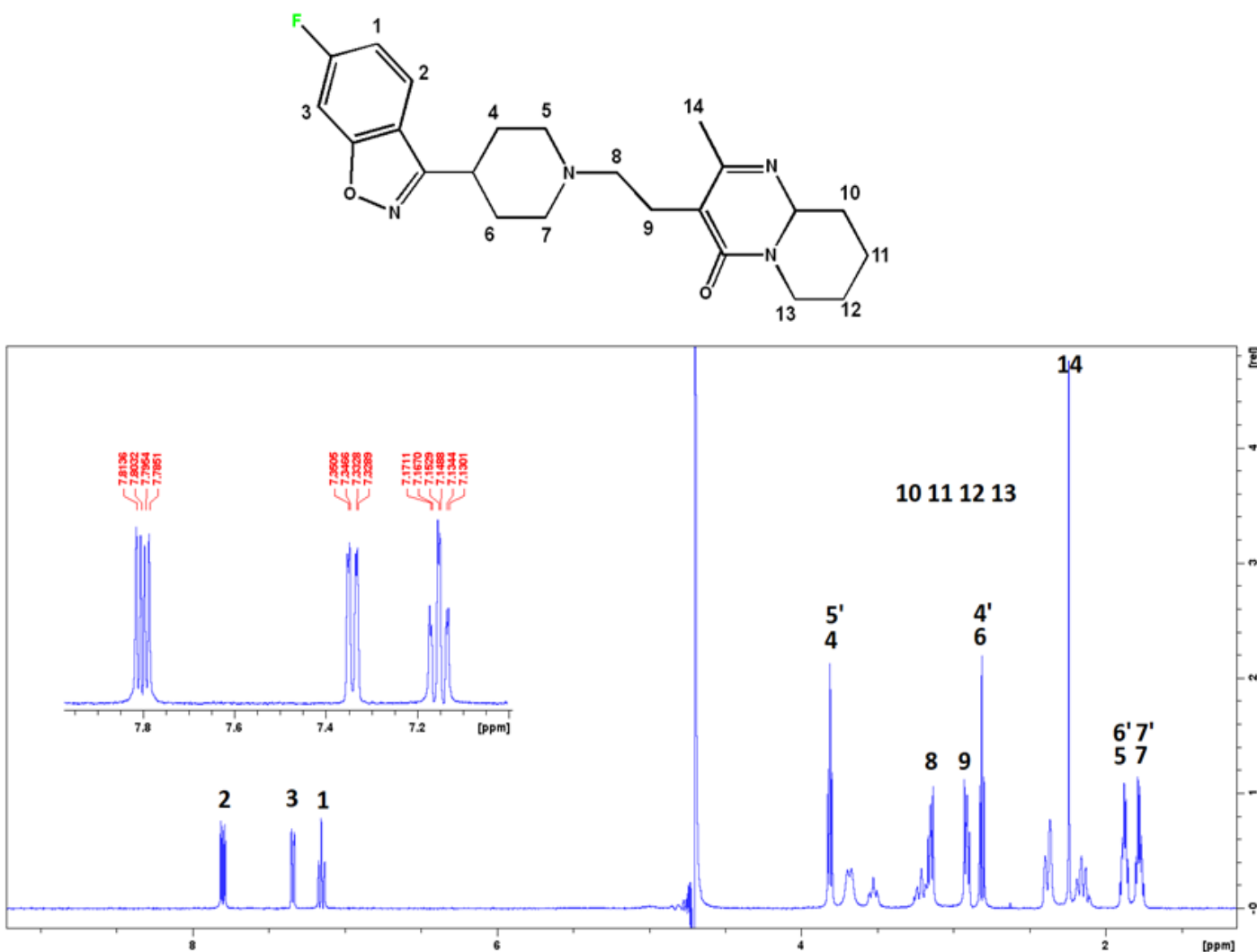
Σύμφωνα με τα παραπάνω, η ρισπεριδόνη έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές *in vivo* και *in vitro* μελέτες ως αντικαρκινικό φάρμακο άρα μπορεί να αλληλεπιδρά με το DNA και να προκαλεί απομεθυλίωσή του. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον ορθοκολικό καρκίνο, στον γαστρικό καρκίνο (Chen et al. 2022), στον καρκίνο του προστάτη [60], στο γλοιοβλάστωμα, στο γλοιώμα (Liu et al., 2019) και στο σάρκωμα της μήτρας. Επίσης σε πολλές μελέτες έχει επισημανθεί ο τρόπος με τον οποίο η ρισπεριδόνη έχει αντικαρκινικές δράσεις [126].

Χρησιμοποιήσαμε ως μοντέλο για το DNA το d(CGCGAATTCGCG)₂ το οποίο έχει διαμόρφωση B-τύπου DNA και ως μέθοδο την φασματοσκοπία NMR. Επομένως πρέπει να χρησιμοποιήσουμε αρχικά την ανάλυση του φάσματος της ρισπεριδόνης, επίσης την ανάλυση του φάσματος του d(CGCGAATTCGCG)₂ και τέλος την ανάλυση του φάσματος του μίγματος ρισπεριδόνης και d(CGCGAATTCGCG)₂ ώστε να εντοπίσουμε διαφορές που μπορούν να αναχθούν σε μοριακό επίπεδο. Αυτά μελετήθηκαν σε υδατικά μέσα σε pH = 7.0

Ανάλυση του φάσματος της ρισπεριδόνης

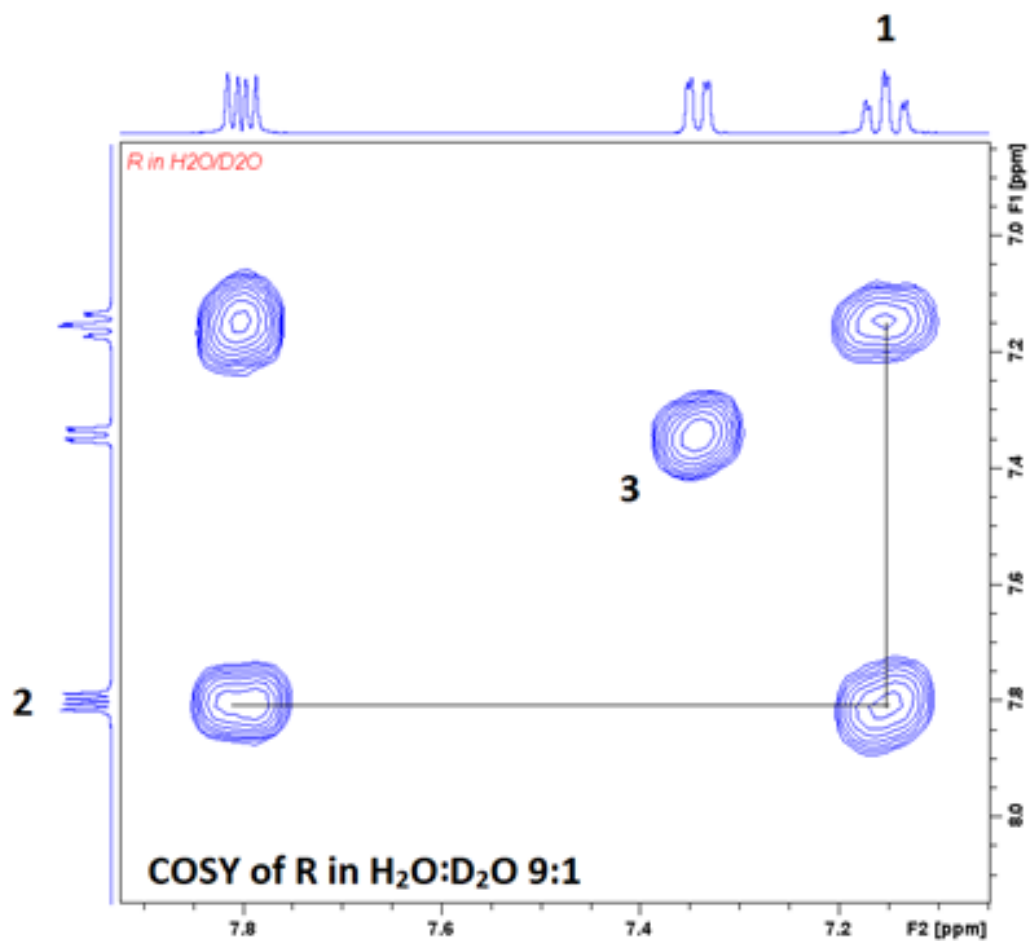
Τα φάσματα λήφθηκαν σε μίγμα H₂O/D₂O 90/10, στους 298K και ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών pH = 7.0, στις ίδιες συνθήκες που θα ληφθούν και τα υπόλοιπα φάσματα.

Στο φάσμα ¹H NMR της ρισπεριδόνης (R), στην αρωματική περιοχή παρατηρούμε τρία διακριτά σήματα με ολοκλήρωση ¹H για κάθε σήμα (Σχήμα 1).



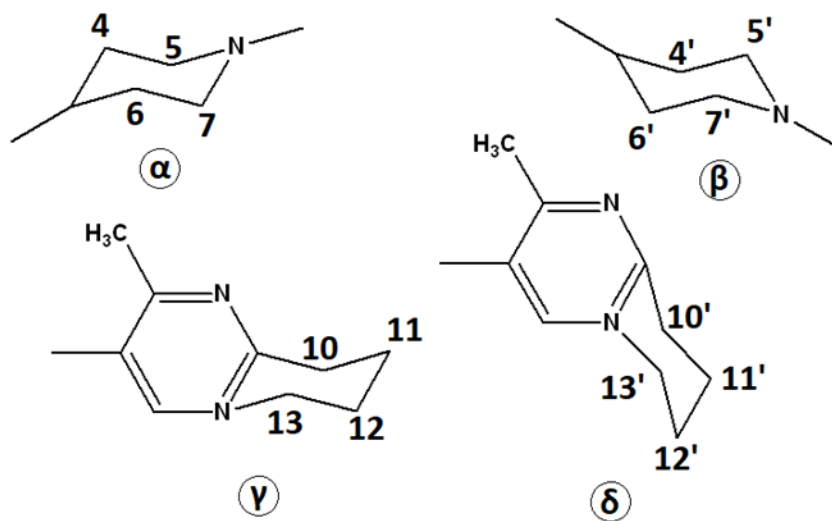
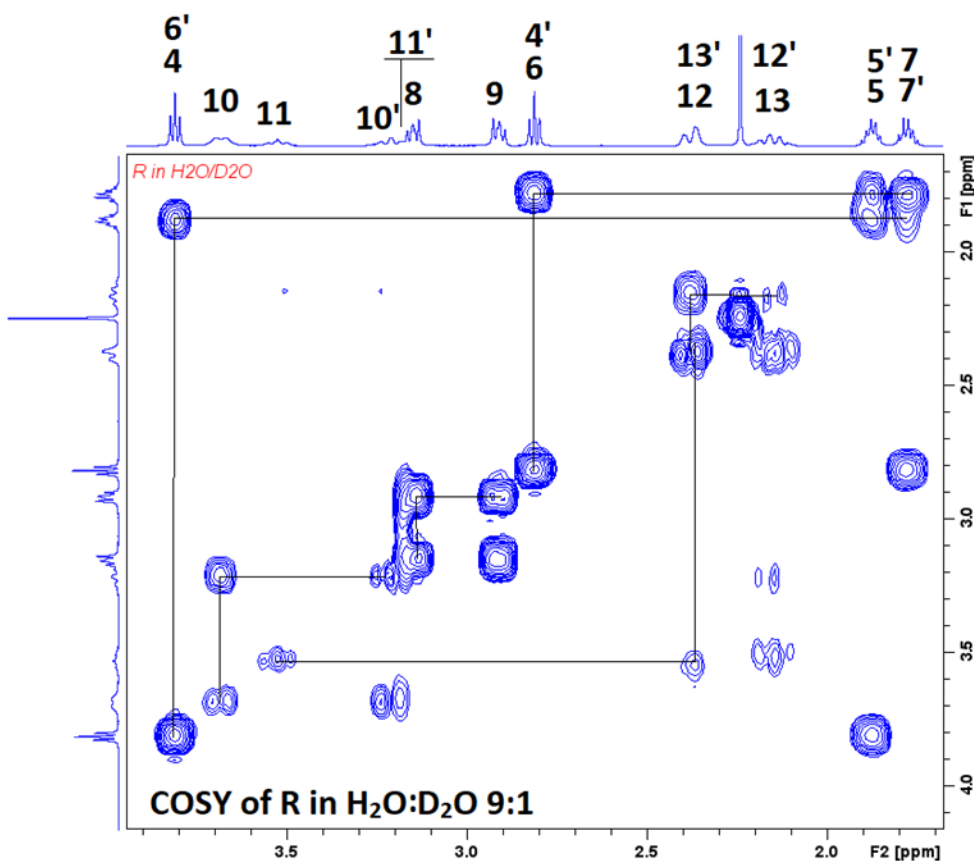
Σχήμα 1. Το φάσμα ^1H NMR της R σε $\text{H}_2\text{O}/\text{D}_2\text{O}$, $\text{pH} = 7.0$, στους 298K, με απόδοση των σημάτων σύμφωνα με την αρίθμηση της δομής της.

Η τριπλή κορυφή στα 7.15 ppm αποδίδεται στο H1 καθώς είναι το μόνο που παρουσιάζει 3J σύζευξη με το γειτονικό H2 και τον πυρήνα του ^{19}F (σπιν $\frac{1}{2}$). Για την απόδοση των δύο άλλων σημάτων στο H1 και H3 χρησιμοποιήσαμε το φάσμα δύο διαστάσεων COSY. Από το φάσμα COSY παρατηρούμε ότι η κορυφή 1 παρουσιάζει cross-peak με την 2, που υποδεικνύει ότι τα σήματα αυτά αντιστοιχούν σε πρωτόνια που είναι γειτονικά (3J), δηλαδή το H1 και H2. Άρα το H2 βρίσκεται στα 7.80 ppm. Τέλος η εναπομείνασα κορυφή αποδίδεται στο H3 και εμφανίζεται με διπλή σχάση λόγω της 3J σύζευξης του πρωτονίου αυτού με το ^{19}F . Ενδιαφέρον παρουσιάζει η κορυφή του H2 που εμφανίζεται τετραπλή λόγω της 4J σύζευξης με το ^{19}F (4-5 Hz).



Σχήμα 2. Αρωματική περιοχή από το φάσμα COSY της R σε H₂O/D₂O, pH = 7.0, στους 298K με απόδοση των κορυφών για τα H1 και H2.

Στην αλειφατική περιοχή του φάσματος η μοναδική απλή κορυφή με ολοκλήρωση 3H στα 2.24 ppm αποδίδεται στην μεθυλομάδα (H14). Για την απόδοση των υπολοίπων κορυφών χρησιμοποιούμε το φάσμα COSY όπως φαίνεται στο πιο κάτω σχήμα 3.



Σχήμα 3. Αλειφατική περιοχή από το φάσμα COSY της R σε H₂O/D₂O, pH = 7.0, στους 298K με απόδοση των κορυφών για τα αλειφατικά πρωτόνια της. (α) – (δ) οι διαφορετικές διαμορφώσεις των δακτυλίων της πιπεριδίνης.

Για τα αλειφατικά πρωτόνια της R παρατηρούμε διπλά σήματα που οφείλονται στις διαφορετικές διαμορφώσεις των δακτυλίων της πιπεριδίνης (H₄, H₅, H₆, H₇) (σχ. 4α) και του συμπυκνωμένου

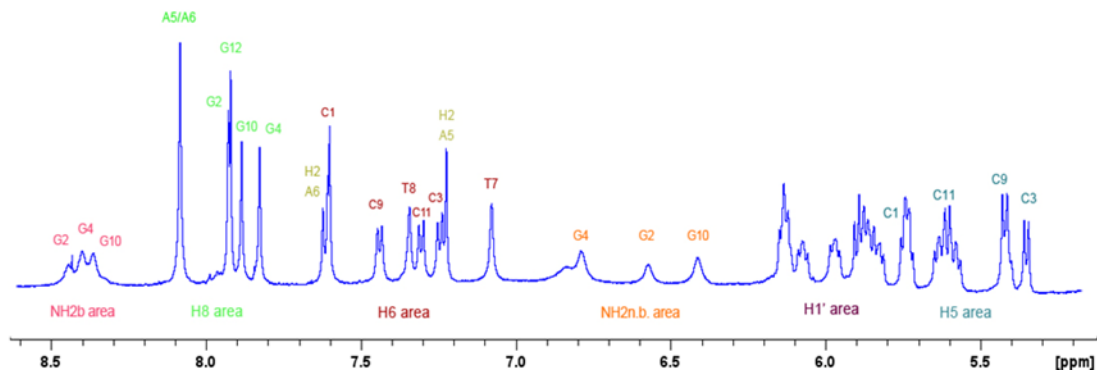
δακτυλίου της στην πυριμιδίνη (H10, H11, H12, H13) (σχ. 4β), ενώ για τα H8 και H9 μονά σήματα στα 3.15 και 2.91 ppm αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πιο κάτω πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων της R στους 298K σε H₂O/D₂O, και ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (pH = 7.0)

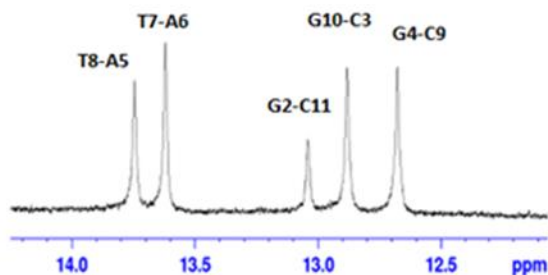
Πρωτόνια Ρισπεριδόνης													
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
7.15	7.80	7.30	3.81	1.88	2.81	1.78	3.15	2.91	3.68	3.52	2.38	2.16	2.24
			4'	5'	6'	7'			10'	11'	12'	13'	
			2.81	1.88	3.81	1.78			3.21	3.18	2.16	2.38	

(β) ανάλυση του φάσματος του ολιγονουκλεοτιδίου d(CGCGAATTCGCG)₂.

Η ανάλυση του ¹H NMR φάσματος του ολιγονουκλεοτιδίου έγινε με βάση την βιβλιογραφία [Dalton Trans., 2022, 51, 13808–13825]. Για λόγους σύγκρισης παραθέτουμε το πρωτονιακό του φάσμα, τόσο για τα ανταλλάξιμα όσο και για τα μη ανταλλάξιμα πρωτόνια, σχ. 4 και σχ.5.



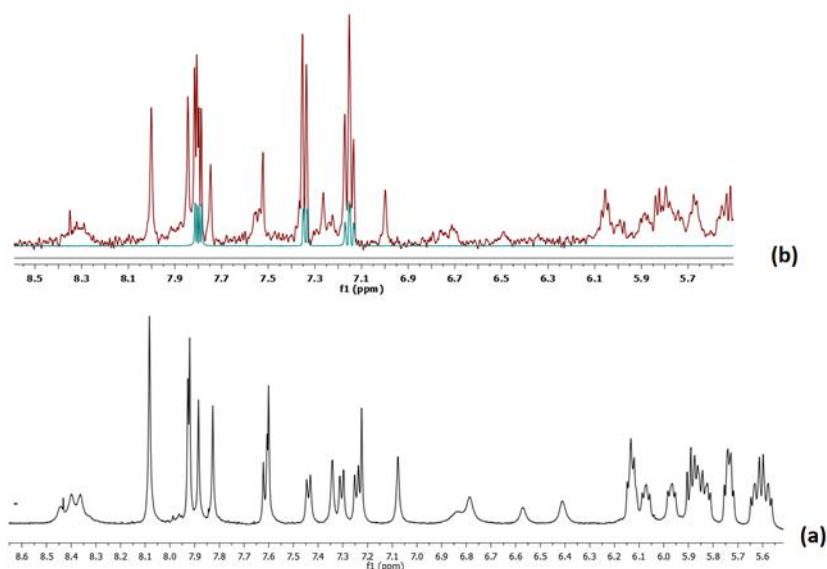
Σχήμα 4. Αρωματική περιοχή του φάσματος ¹H NMR του d(CGCGAATTCGCG)₂ (ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, 10 mM, pH = 7.0) στους 298K για τα μη ανταλλάξιμα πρωτόνια των βάσεων, καθώς και τα άμινο πρωτόνια που συμμετέχουν σε δεσμό υδρογόνου (NH2b) και τα άμινο πρωτόνια που δε συμμετέχουν σε δεσμό υδρογόνου (NH2n.b.)



Σχήμα 5. Τμήμα από το φάσμα ^1H NMR (ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών, $\text{pH} = 7.0$, 298K) όπου διακρίνονται οι πέντε χαρακτηριστικές κορυφές των ίμινο- πρωτονίων που συμμετέχουν στους δεσμούς υδρογόνου (Crick-Watson) του $d(5'-\text{GCGCAATTCGCG}-3')_2$

(γ) ανάλυση του φάσματος του μίγματος ρισπεριδόνη + $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$

Κατά την προσθήκη ενός ισοδυνάμου ρισπεριδόνης ανά $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$ παρατηρούμε ότι τα σήματα τόσο των αλειφατικών όσο και των αρωματικών πρωτονίων της ρισπεριδόνης μετατοπίζονται πρακτικά ελάχιστα υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει ουσιαστική αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο μορίων. Όπως φαίνεται από το σχήμα 6b οι κορυφές των αρωματικών πρωτονίων H1, H2 και H3 της ρισπεριδόνης (πράσινο χρώμα) παραμένουν σχεδόν αμετατόπιστες υποδεικνύοντας ότι το τμήμα αυτό δεν αλληλεπιδρά με το ολιγονουκλεοτίδιο. Το ίδιο συμβαίνει και με τα υπόλοιπα πρωτόνια της R.



Σχήμα 6: (a) Η αρωματική περιοχή από το φάσμα ^1H NMR του ολιγονουκλεοτιδίου $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$. (b) Η ίδια περιοχή μετά την προσθήκη ενός ισοδυνάμου R (κόκκινο) και σε υπέρθεση η ίδια περιοχή του φάσματος του ελευθέρου συμπλόκου (πράσινο).

Παράλληλα οι κορυφές που αποδίδονται στα πρωτόνια του ολιγονουκλεοτιδίου δεν επηρεάζονται από την προσθήκη της R, δείχνοντας έτσι ότι καμία δομική αλλαγή δεν συμβαίνει στο ολιγονουκλεοτίδιο.

Οι παραπάνω παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ρισπεριδόνη δεν αλληλεπιδρά με το d(CGCGAATTCGCG)₂ και κατ' επέκταση με το DNA, οπότε στον μηχανισμό της κυτταροτοξικής της δράσης δεν περιλαμβάνεται η σύνδεσή της με το DNA.

Συζήτηση

Ο καρκίνος του πνεύμονα ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας στον κόσμο, με κύρια γνωστή αιτία πρόκλησης το κάπνισμα. Ο καρκίνος έχει χαρακτηριστεί ως η μάστιγα του αιώνα, καθώς τα ποσοστά των καρκινοπαθών αυξάνονται παγκοσμίως. Στα πλαίσια της αναθεώρησης της θεραπευτικής στρατηγικής για τον καρκίνο, οι επιστήμονες παρατήρησαν ότι η συννοσηρότητα σε ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα, αλλά η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου είναι μειωμένη στους άνδρες σχιζοφρενείς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό.

Επιπλέον, πολυάριθμες μελέτες έρχονται να ενισχύσουν τη παραπάνω θεωρία, υποστηρίζοντας πως τα αντιψυχωσικά που λαμβάνουν οι σχιζοφρενείς εμφανίζουν αντικαρκινική δράση. Πιο συγκεκριμένα, τα αντιψυχωσικά διακρίνονται ως προς τον μηχανισμό δράσης τους σε τυπικά και άτυπα. Τα τυπικά αντιψυχωσικά παρουσιάζουν υψηλή εκλεκτικότητα και συγγένεια προς τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς, ενώ τα άτυπα αντιψυχωσικά εμφανίζουν συγγένεια ως προς τους σεροτονινεργικούς υποδοχείς 5-HT₂, αλλά ανταγωνίζονται ικανοποιητικά και τους D2 υποδοχείς.

Εδώ να σημειωθεί ότι οι υποδοχείς στους οποίους δρουν τα αντιψυχωσικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των D2 υποδοχέων, ανήκουν στην οικογένεια των GPCRs και παρά τη μεγάλη βιολογική σημασία των GPCRs στην ανάπτυξη του καρκίνου, υπάρχουν ελάχιστα αντικαρκινικά φάρμακα, που στοχεύουν σε αυτούς.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι η ρισπεριδόνη έχει αντικαρκινική δράση με αποκλεισμό του D2R, ενδεχομένως αυξημένης γλυκογόνο κινάσης συνθάσης-3 (GSK3) και μειωμένο επίπεδο φωσφορυλιωμένων ERK, AKT και β-κατενίνης. Η ρισπεριδόνη στον καρκίνο σχετίζεται με απόπτωση, καταστολή των πρωτεϊνών που σχετίζονται με κυτταρική ανάπτυξη και στόχους της σηματοδότησης Wnt/β-κατενίνης, κυκλίνη D και C-myc ενδεχομένως συμπεριλαμβανομένων έκφραση προαποπτωτικών πρωτεϊνών BIM (Bcl-2-like protein 11) και BAX (ρυθμιστής της απόπτωσης), και μειωμένη φωσφορυλίωση της SRC, AKT και P70S6K, αυξημένη κασπάση-3, που πιθανώς σχετίζεται με ενισχυμένη σερίνη/ φωσφατάση θρεονίνης πρωτεϊνική φωσφατάση 2A αλλά δεν αλληλεπιδρά με το DNA όπως η αριτυπραζόλη.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα των αντιψυχωσικών φαρμάκων και μπορούν να εξηγήσουν εν μέρει τα κλινικά ευρήματα ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Θα ήταν πολύ θετικό να αποδειχθεί και σε *in vivo* αλλά και κλινικές μελέτες αυτή τους η δράση καθώς τα αντιψυχωσικά είναι μη τοξικά, ασφαλή φάρμακα χαμηλού κόστους. Στο πλαίσιο της επαναστόχευσης φαρμάκων, η εισαγωγή αντιψυχωσικών σε φαρμακολογικά σχήματα για τον καρκίνο, συνδυαστικά με αντινεοπλασματικά, μοιάζει πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση, καθώς όλο και περισσότερες μελέτες αποδεικνύουν την κυτταροτοξικότητα των αντιψυχωσικών στα καρκινικά κύτταρα. Επιπλέον, η λογική της συγχορήγησης προϋποθέτει τη μείωση της δόσης κάθε φαρμάκου στον συνδυασμό, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Ωστόσο, μέχρι την εφαρμογή της ανωτέρω προσέγγισης στην κλινική πράξη θα πρέπει να διεξαχθούν προκλινικές μελέτες με *in vivo* μοντέλα καρκινογένεσης και ακολούθως κλινικές μελέτες σε σχέση με την αποτελεσματικότητα αλλά

και με φαινόμενα αντίστασης που εμφανίζονται. Η κλοζαπίνη αν και εμφανίζει μεγάλη αποτελεσματικότητα έχει συνδεθεί με παρενέργειες όπως τα εξωπυραμидικά συμπτώματα, η λευκοπενία, η παχυσαρκία κ.α. Παρόλα αυτά, στην πολύ χαμηλή συγκέντρωση που φαίνεται ότι δρα αποτελεσματικά, οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι πιθανό να μην εμφανίζονται.

Περίληψη

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Έχει δημοσιευτεί πλήθος επιδημιολογικών μελετών στις οποίες επισημαίνεται ότι οι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και αυτό οφείλεται στην αντιψυχωσική αγωγή που λαμβάνουν οι ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη, διερευνήσαμε την αλληλεπίδραση της ρisperιδόνης με το DNA. Η σύνδεση των μεταβολιτών με το DNA προσδιορίστηκαν με τη χρήση φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού πρωτονίων (^1H NMR) υψηλής ανάλυσης. Στο πλαίσιο της επαναστόχευσης φαρμάκων διερευνήθηκαν αντικαρκινικές ιδιότητες των αντιψυχωσικών φαρμάκων κλοζαπίνης, η ρisperιδόνης, η αριπιπραζόλης και η σουλιπριδής εστιάζοντας κυρίως σε πειραματικές μελέτες (in vitro και in vivo) και στον πιθανολογούμενο μηχανισμό δράσης πίσω από την αντιπολλαπλασιαστική δράση κάθε φαρμάκου. Από τα αποτελέσματα συμπεραίνουμε ότι παρά τις αντικαρκινικές δράσεις της ρisperιδόνης δεν αλληλεπιδρά με το DNA. Τέλος, για τη διεξαγωγή ολοκληρωμένων συμπερασμάτων για την αντικαρκινική δράση αυτών των αντιψυχωτικών, θα πρέπει να διεξαχθούν προκλινικές μελέτες και με in vivo πειραματικά μοντέλα καρκινογένεσης, ώστε να σχεδιαστούν κλινικές μελέτες.

Abstract

Cancer is the second most common cause of death worldwide, after cardiovascular disease. A number of epidemiological studies have been published in which it is noted that schizophrenics have a reduced incidence of cancer and this is due to the antipsychotic treatment that patients receive. In the present study, we investigated the interaction of risperidone with DNA. The binding of metabolites to DNA was determined using high-resolution proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectroscopy. In the context of drug retargeting, anti-cancer properties of the antipsychotic drugs clozapine, risperidone, aripiprazole and sulpiride were investigated focusing mainly on experimental studies (in vitro and in vivo) and the putative mechanism of action behind the antiproliferative activity of each drug. From the results we conclude that despite the anti-cancer actions of risperidone, it does not interact with DNA. Finally, to draw comprehensive conclusions on the antitumor effects of these antipsychotics, preclinical studies and in vivo experimental models of carcinogenesis should be conducted to design clinical studies.

Βιβλιογραφία

1. James S. Brown, Treatment of cancer with antipsychotic medications: Pushing the boundaries of schizophrenia and cancer, Neuroscience & Biobehavioral Reviews Volume 141, October 2022, 104809

2. Mohammadjavad Dehqan, Sina Negintaji, Farnoosh Mirjalili, Reza Bidaki, Amir Mohammadi, Adeleh Sahebnaasagh, Fatemeh Saghaei, The Relationship between Antipsychotic Medications and Cancer: A Review Article, (2019) Critical Comments in Biomedicine, Volume 1, Issue 1
3. Wenying Quan, Ju-Heon Kim, Paul R. Albert, HyunJin Choi, Kyeong-Man Kim , Roles of G protein and β -arrestin in dopamine D2 receptor-mediated ERK activation, Biochem Biophys Res Commun Dec 12 2008;377(2):705-709
4. Itishree Kaushi, Sharavan Ramachandran, Sahdeo Prasad , Sanjay K. Srivastava, Drug rechanneling: A novel paradigm for cancer treatment, Semin Cancer Biology 2021 Jan;68:279-290
5. Narjes Hendouei, Fatemeh Saghaei, Faezeh Shadfar, Seyed Jalal Hosseini-mehr, Molecular mechanisms of anti-psychotic drugs for improvement of cancer Treatment, Eur J Pharmacol. 2019 Aug 5;856:172402
6. Ellen S. Ovendena, Nathaniel W. McGregora, Robin A. Emsleyb, Louise Warnicha, DNA methylation and antipsychotic treatment mechanisms in schizophrenia: Progress and future directions, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2018 Feb 2;81:38-49
7. Jing Huang , Danwei Zhao, Zhixiong Liu , Fangkun Liu Repurposing psychiatric drugs as anti-cancer agents, Cancer Lett. 2018 Apr 10;419:257-265.
8. Fangting You , Caiyi Zhang , Xiaoxiao Liu, Daofei Ji, Tong Zhang, Rutong Yu, Shangfeng Gao, Drug repositioning: Using psychotropic drugs for the treatment of glioma, Cancer Lett. 2022 Feb 28;527:140-149.
9. Linda Sleirea, Hilde Elise Førdea, Inger Anne Netlanda, Lina Leiss, Bente Sandvei Skeiea, Per Øyvind Enge, Drug repurposing in cancer (2017)
10. Divya Ajmeera , Rajanna Ajumeera, Drug repurposing: A novel strategy to target cancer stem cells and therapeutic resistance, Genes Dis. 2023 Jan 20;11(1):148-175.
11. M. Sakaue, P. Somboonthum, B. Nishihara, Y. Koyama, H. Hashimoto, A. Baba & ,T. Matsuda, Postsynaptic 5-hydroxytryptamine_{1A} receptor activation increases in vivo dopamine release in rat prefrontal cortex, Br J Pharmacol. 2000 Mar; 129(5): 1028–1034.
12. Journal of nehru gram Bharati university (JNGBU)by Nehru Gram Bharati page 30-35, UGC Journal No. 64567 (Till July, 2018), Year 2022, Volume 11: Issue: 01
13. Catarina Moura and Nuno Vale, The Role of Dopamine in Repurposing Drugs for Oncology, Biomedicines. 2023 Jul 6;11(7):1917
14. Michele Persico , Claudia Abbruzzese, Silvia Matteoni, Paola Matarrese, Anna Maria Campana, Veronica Villani, Andrea Pace and Marco G. Paggi, Tackling the Behavior of Cancer Cells: Molecular Bases for Repurposing Antipsychotic Drugs in the Treatment of Glioblastoma, Cells. 2022 Jan; 11(2): 263.
15. Ljubica Vucicevic, Maja Misirkic-Marjanovic, Ljubica Harhaji-Trajkovic, Nadja Maric and Vladimir Trajkovic, Mechanisms and therapeutic significance of autophagy modulation by antipsychotic Drugs, Cell Stress. 2018 Oct 25;2(11):282-291
16. Yu-Ling Cao¹, Li -Zhu¹, Hong Zhang, Jun-Hua Meng, Hua-Jun Wu, Xiong Wang, Jin-Hu Wu, Ji-Li Zou, Mao-Sheng Fang, Jing An and Yong-Gang Chen, Total Barley Maiya Alkaloids Prevent Increased Prolactin

Levels Caused by Antipsychotic Drugs and Reduce Dopamine Receptor D2 via Epigenetic Mechanisms, *Front Pharmacol.* 2022 Jul 5;13:888522

17. Evangelos G Katsioulis, Maria Argyraki, Maria Ekonomopoulou, Constantine Mourelatos, Typical versus atypical antipsychotics: Genotoxicity and cytostaticity testing (2020), *Integrative Cancer Science and Therapeutics*

18. Valerie Fako, Zhipeng Yu, Curtis J. Henrich, Tanya Ransom, Anuradha S. Budhu, Xin W. Wang, Inhibition of wnt/ β -catenin Signaling in Hepatocellular Carcinoma by an Antipsychotic Drug Pimozide, *Int J Biol Sci.* 2016; 12(7): 768–775. Published online 2016 Apr 28

19. Vincent Chin-Hung Chen^{1,2}, Hsiang-Lin Chan^{2,3}, Tsai-Ching Hsu^{4,5}, Mong-Liang Lu, Yi-Chen Lee, Yena Lee, Jing Yi Siow, Roger S. McIntyre, Aileen J. Zhou, Bor-Show Tzang and Charles Tzu-Chi Lee, New use for old drugs: The protective effect of atypical antipsychotics on hepatocellular carcinoma (2018), *Int. J. Cancer*: 144, 2428–2439

20. Mohamed Abdelaleem, Hossam Ezzat, Muhammed Osama, Adel Megahed, Waleed Alaa, Ahmed Gaber, Ayman Shafei, Alaa Refaat, Prospects for repurposing CNS drugs for cancer treatment, *Oncol Rev.* 2019 Apr 17;13(1):411

21. Marie-Anne Goyette, Rebecca Cusseddu, Islam Elkholi, Afnan Abu-Thuraia, Nehme El-Hachem, Benjamin Haibe-Kains, Jean-Philippe Gratton and Jean-François Côté, AXL knockdown gene signature reveals a drug repurposing opportunity for a class of antipsychotics to reduce growth and metastasis of triple-negative breast cancer, *Oncotarget.* 2019 Mar 12;10(21):2055-2067

22. Tarek K. Rajji, Benoit H. Mulsant, Simon Davies, Sawsan M. Kalache, Christopher Tsoutsoulas, Bruce G. Pollock, Gary Remington, Prediction of Working Memory Performance in Schizophrenia by Plasma Ratio of Clozapine to N-Desmethylclozapine, *Am J Psychiatry.* 2015 Jun;172(6):579-85

23. Md. Saiful Islam Roney Song-Kyu Park, Antipsychotic dopamine receptor antagonists, cancer, and cancer stem cells, *Arch Pharm Res.* 2018 Apr;41(4):384-408

24. Tiago Rodrigues, Repositioning of Antipsychotic Phenothiazines for Cancer Therapy: Nanotechnological Opportunities to Overcome Obstacles, *Curr Pharm Des.* 2023;29(25):1959-1960.

25. Shafna Siddiqui, Ankita Jaywant Deshmukh, Priyanka Mudaliar, Apoorva Jagannath Nalawade, Deepak Iyer and Jyotirmoi Aich, Drug repurposing: re-inventing therapies for cancer without re-entering the development pipeline—a review, *J Egypt Natl Canc Inst.* 2022 Aug 8;34(1):33.

26. Shitij Kapur and Gary Remington, Serotonin-Dopamine Interaction and Its Relevance to Schizophrenia, *Am J Psychiatry.* 1996 Apr;153(4):466-76

27. Chia-Hsien Wu, Li-Yuan Bai, Ming-Hsui Tsai, Po-Chen Chu, Chang-Fang Chiu, Michael Yuanchien Chen, Shih-Jiuan Chiu, Jo-Hua Chiang & Jing-Ru Weng, Pharmacological exploitation of the phenothiazine antipsychotics to develop novel antitumor agents—A drug repurposing strategy, *Sci Rep.* 2016 Jun 9;6:27540.

28. Ji Yeong Kim, In Hwan Tae, Byung-Mu Lee, Hyung Sik Kim and Sungpil Yoon, Low Doses of the Anti-psychotic Drug Aripiprazole Have Strong P-gp-inhibitory Activity and Sensitize Anti-mitotic Drug-resistant Cancer Cells, *Anticancer Res.* 2018 Sep;38(9):5101-5108.

29. Shuhei Suzuki, Masashi Okada, Kenta Kuramoto, Hiroyuki Takeda, Hirotsugu Sakaki, Hikaru Watarai, Tomomi Sanomachi, Shizuka Seino, Takashi Yoshioka and Chifumi Kitanaka, Aripiprazole, an Antipsychotic and Partial Dopamine Agonist, Inhibits Cancer Stem Cells and Reverses Chemoresistance , *Anticancer Res.* 2016 Oct;36(10):5153-5161
30. Hyounji Lee¹ , Seongman Kang, Jong Kyung Sonn and Young-Bin Lim, Dopamine receptor D2 activation suppresses the radiosensitizing effect of aripiprazole via activation of AMPK, *FEBS Open Bio.* 2019 Sep; 9(9): 1580–1588
31. Adnan Badran, Atia tul-Wahab, Humaira Zafar, Nayab Mohammad, Rehan Imad, Mariam Ashfaq Khan, Elias Baydoun, M. Iqbal Choudhary, Antipsychotics drug aripiprazole as a lead against breast cancer cell line (MCF-7) in vitro, *PLoS One.* 2020 Aug 3;15(8):e0235676.
32. Saba Hadidi, Investigation of the interaction between Aripiprazole drug with calf thymus DNA: spectroscopic and molecular docking studies (2022), *Journal of Chemical Reactivity and Synthesis*, Volume:12 Issue: 1
33. Mi Seon Kim, Byong Chul Yoo², Woo Seok Yang, Sang Yun Han, Deok Jeong, Jun Min Song, Kyung Hee Kim, Adithan Aravinthan, Ji Hye Kim, Jong-Hoon Kim, Seung Cheol Kim and Jae Youl Cho, Src is the primary target of aripiprazole, an atypical antipsychotic drug, in its anti-tumor action, *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 5), pp: 5979-5992
34. Hyeon-Jeong Jeong, Chan-Woong Jung, Hee-Jin Kim¹, Byunghee Park⁴, Youna Moon, Jeong-Yub Kim, Myung-Jin Park, Aripiprazole sensitizes head and neck cancer cells to ionizing radiation by enhancing the production of reactive oxygen species, *Pharmacol Res Perspect.* 2022 Aug;10(4):e00989.
35. Soon Young Shin, Byeong Hyeok Choi, Jesang Ko, Se Hyun Kim, Yong Sik Kim, Young Han Lee , Clozapine, a neuroleptic agent, inhibits Akt by counteracting Ca²⁺/calmodulin in PTEN-negative U-87MG human glioblastoma cells, *Cell Signal.* 2006 Nov;18(11):1876-86
36. Noelia A. Massari, Vanina A. Medina, Graciela P. Cricco , Diego J. Martinel Lamas, Lorena Sambuco, Romina Pagotto, Clara Ventura, Pablo J. Ciraolo, Omar Pignataro, Rosa M. Bergoc, Elena S. Rivera, Antitumor activity of histamine and clozapine in a mouse experimental model of human melanoma, *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):252-62
37. Yu-Chun Yin, Chao-Cheng Lin^b Tzu, Ting Chen, Jen-Yeu Chen, Hui-Ju Tsai, Chia-Yu Wang, Shiow-Yi Chen, Clozapine Induces Autophagic Cell Death in Non-Small Cell Lung Cancer Cells, *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(3):945-56.
38. Anoop Sankaranarayanan, Megha Mulchandani & Srinivasan Tirupati, Clozapine, Cancer Chemotherapy And Neutropenia - Dilemmas In Management, *Psychiatr Danub.* 2013 Dec;25(4):419-22
39. Noelia A. Massari, Vanina A. Medina, Graciela P. Cricco , Diego J. Martinel Lamas, Lorena Sambuco, Romina Pagotto, Clara Ventura, Pablo J. Ciraolo, Omar Pignataro, Rosa M. Bergoc, Elena S. Rivera, Antitumor activity of histamine and clozapine in a mouse experimental model of human melanoma, *J Dermatol Sci.* 2013 Dec;72(3):252-62.
40. Diego J. Martinel Lamas, Elena S. Rivera, Vanina A. Medina, Histamine H4 receptor: insights into a potential therapeutic target in breast cancer, *Front Biosci (Schol Ed).* 2015 Jun 1;7(1):1-9.

41. Cullen L Schmid, John M Streicher, Herbert Y Meltzer and Laura M Bohn, Clozapine Acts as an Agonist at Serotonin 2A Receptors to Counter MK-801-Induced Behaviors through a bArrestin2-Independent Activation of Akt, *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jul;39(8):1902-13.
42. Suzanne J. Dilly, Andrew J. Clark, Andrew Marsh, Daniel A. Mitchell, Ricky Cain, Colin W.G. Fishwick, Paul C. Taylor, A chemical genomics approach to drug reprofiling in oncology: Antipsychotic drug risperidone as a potential adenocarcinoma treatment , *Cancer Lett*. 2017 May 1:393:16-21
43. Stephen R. Marder, Robert D. McQuade, Elyse Stock, Stephen Kaplita, Ronald Marcus, Allan Z. Safferman, Anutosh Saha, Mirza Ali, Taro Iwamoto, Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials (2003), *Schizophrenia Research* 1
44. Anders Boysen, *Schizophrenia Research*, (2010), *Schizophrenia Research*, 123(2-3), 270–272
45. Johan Reutfors, Louise Wingård , Lena Brandt, Yiting Wang, Hong Qiu, Helle Kieler, Shahram Bahmanyar , Risk of breast cancer in risperidone users: A nationwide cohort study, *Schizophr Res*. 2017 Apr:182:98-103.
46. Soenke Boetgger and William Breitbart, An open trial of aripiprazole for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients, *Palliat Support Care*. 2011 Dec;9(4):351-7.
47. Vincent Chin-Hung Chen, Tsai-Ching Hsu, Chiao-Fan Lin, Jing-Yu Huang, Yi-Lung Chen, Bor-Show Tzang and Roger S. McIntyre, Association of Risperidone With Gastric Cancer: Triangulation Method From Cell Study, Animal Study, and Cohort Study, *Front Pharmacol*. 2022 Apr 4:13:846455.
48. Karine Goulet and Sylvain Grignon, Case report: clozapine given in the context of chemotherapy for lung cancer, *Psychooncology*. 2008 May;17(5):512-6.
49. Narjes Hendouei, Seyed Hamzeh Hosseini, Amin Panahi, Zahra Khazaeipour, Fatemeh Barari, Adeleh Sahebnasagh and Shahram Ala, Negative Correlation between Serum S100B and Leptin Levels in Schizophrenic Patients During Treatment with Clozapine and Risperidone: Preliminary Evidence (2014), *Iran J Pharm Res.*;15(1):323-30
50. Yasuhisa Nagasaka, Tomokazu Sano, Kazuo Oda, Akio Kawamura, and Takashi Usui, Impact of genetic deficiencies of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on pharmacokinetics of aripiprazole and dehydroaripiprazole, *Xenobiotica*. 2014 Oct;44(10):926-32.
51. Edward Chia-Cheng Lai, Chia-Hsien Chang, Yea-Huei Kao Yang, Swu-Jane Lin, and Chia-Yin Lin, Effectiveness of Sulpiride in Adult Patients With Schizophrenia, *Schizophr Bull*. 2013 May;39(3):673-83.
52. Brian J. Stockmana, Claudio Dalvit, NMR screening techniques in drug discovery and drug design (2002), *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 41(3):187-231
53. Agata Szulc, Beata Galinska-Skok, Napoleon Waszkiewicz, Daniel Bibulowicz, Beata Konarzewska and Eugeniusz Tarasow, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Changes After Antipsychotic Treatment , *Curr Med Chem*. 2013;20(3):414-27
54. Xu Wang, Alemayehu A. Gorfe, John A. Putkey, Antipsychotic phenothiazine drugs bind to KRAS in vitro, *J Biomol NMR*. 2021 Jul;75(6-7):233-244.

55. Ozge Sezin Somuncu , Irem Karaman , Hilal Pirl Saracoglu , Erdem Yilmaz , Demet Akin, Modeling Schizophrenia with Glioblastoma Cells: In Vitro Analysis of Risperidone Treatment on Glial Spheroids, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2021; 31: 48-59
56. Jun-Sheng Wang, Hao-Jie Zhu, John S. Markowitz, Jennifer L. Donovan, Hong-Jie Yuan and C. Lindsay DeV, Antipsychotic Drugs Inhibit the Function of Breast Cancer Resistance Protein, *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Oct;103(4):336-41.
57. Wei-Lan Yeh, Hui-Yi Lin, Hung-Ming Wu, Dar-Ren Chen, Combination Treatment of Tamoxifen with Risperidone in Breast Cancer, *PLoS One.* 2014 Jun 2;9(6):e98805.
58. Vincent Chin-Hung Chen, Tsai-Ching Hsu, Chiao-Fan Lin, Jing-Yu Huang, Yi-Lung Chen, Bor-Show Tzang and Roger S. McIntyre, Association of Risperidone With Gastric Cancer: Triangulation Method From Cell Study, Animal Study, and Cohort Study, *Front Pharmacol.* 2022 Apr 4:13:846455.
59. Rajendra Persad, Chen Liu, Tsung-Teh Wu, Patrick S Houlihan, Stanley R Hamilton, Anna M Diehl and Asif Rashid, Overexpression of caspase-3 in hepatocellular carcinomas, *Mod Pathol.* 2004 Jul;17(7):861-7.
60. Suzanne J. Dilly, George S. Morris, Paul C. Taylor, Frederic Parmentier, Coralie Williams, Mohammad Afshar, Clinical Pharmacokinetics of a Lipid-Based Formulation of Risperidone, VAL401: Analysis of a Single Dose in an Open-Label Trial of Late-Stage Cancer Patients, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019; 44(4): 557–565.
61. Tae Maeshima, Ryosuke Iijima, Machiko Watanabe, Satoru Yui and Fumio Itagaki, Effect of antipsychotics on breast tumors by analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report database and cell-based Experiments, *J Pharm Health Care Sci.* 2021 Apr 1;7(1):13.
62. Kazuhiro Watanabe, Tetsuya Sawano, Tetsuya Endo, Masakatsu Sakata, and Juichi Sato, Studies on Intestinal Absorption of Sulpiride (2): Transepithelial Transport of Sulpiride Across the Human Intestinal Cell Line Caco-2 , *Biol Pharm Bull.* 2002 Oct;25(10):1345-50.
63. Jian Li, Qing-yu Yao, Jun-sheng Xue, Li-jie Wang, Yin Yuan, Xiu-yun Tian, Hong Su, Si-yuan Wang, Wen-jun Chen, Wei Lu, Tian-yan Zhou, Dopamine D2 receptor antagonist sulpiride enhances dexamethasone responses in the treatment of drugresistant and metastatic breast cancer, *Acta Pharmacol Sin.* 2017 Sep;38(9):1282-1296.
64. Naeem Asad, Duncan E. McLain, Alec F. Condon, Sangram Gore, Shahienaz E. Hampton, Sauparnika Vijay, John T. Williams, and Timothy M. Dore, Photoactivatable Dopamine and Sulpiride to Explore the Function of Dopaminergic Neurons and Circuits, *ACS Chem Neurosci.* 2020 Mar 18;11(6):939-951.
65. Jingquan Li, Fanghao Lu, Xin Shao, Bosen You, Investigating the potential clinical significance of long non-coding RNA 00092 in patients with breast cancer, *Ann Transl Med.* 2022 May;10(10):602
66. Mengru Bai, Zhiyuan Ma, Dongli Sun, Caihong Zheng, Yayun Weng, Xi Yang, Ting Jiang, Huidi Jiang, Multiple drug transporters mediate the placental transport of sulpiride , *Arch Toxicol.* 2017 Dec;91(12):3873-3884.
67. Charles F. Caley and Stanley S. Weber, SULPIRIDE: ANANTIPSYCHOTIC WITH SELECTIVE DOPAMINERGIC ANTAGONIST PROPERTIES, *Ann Pharmacother.* 1995 Feb;29(2):152-60.

68. Joao N. Dos Santos Pereira, Sina Tadjerpisheh, Manar Abu Abed, Ali R. Saadatmand, Babette Weksler, Ignacio A. Romero, Pierre-Olivier Couraud, Jürgen Brockmöller, and Mladen V. Tzvetkov, The Poorly Membrane Permeable Antipsychotic Drugs Amisulpride and Sulpiride Are Substrates of the Organic Cation Transporters from the SLC22 Family , *AAPS J.* 2014 Nov; 16(6): 1247–1258.
69. Qing-yu Yao, Jian Li, Rong Chen, Ye Yao, Jun-sheng Xue, Wen-jun Chen, Wei Lu and Tian-yan Zhou, Preclinical PK/PD model for the combinatorial use of dexamethasone and sulpiride in the treatment of breast cancer, *Acta Pharmacol Sin.* 2019 Dec; 40(12): 1596–1602.
70. Yoshikazu Taketa, Kaoru Inoue, Miwa Takahashi, Yohei Sakamoto, Gen Watanabe , Kazuyoshi Taya and Midori Yoshida, Effects of sulpiride and ethylene glycol monomethyl ether on endometrial carcinogenicity in Donryu rats , *J Appl Toxicol.* 2016 Jun;36(6):769-76
71. Stephen J. Kaar, Sridhar Natesan, Robert McCutcheon, Oliver D. Howes, Antipsychotics: Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology, *Neuropharmacology.* 2020 Aug 1:172:107704.
72. Stefano Aringhieri , Marco Carli, Shivakumar Kolachalam, Valeria Verdesca, Enrico Cini, Mario Rossi, Peter J. McCormick, Giovanni U. Corsini, Roberto Maggio, Marco Scarselli, Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences , *Pharmacol Ther.* 2018 Dec;192:20-41
73. Ilhan Elmacia , Meric A. Altinozb, Targeting the cellular schizophrenia. Likely employment of the antipsychotic agent pimozide in treatment of refractory cancers and glioblastoma , *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Aug;128:96-109.
74. Jiri Horacek, Vera Bubenikova-Valesova, Milan Kopecek, Tomas Palenicek, Colleen Dockery, Pavel Mohrand Cyril Hoschl, Mechanism of Action of Atypical Antipsychotic Drugs and the Neurobiology of Schizophrenia , *CNS Drugs.* 2006;20(5):389-409.
75. Philip Seeman, Atypical antipsychotics, mechanism of action , *Can J Psychiatry.* 2002 Feb;47(1):27-38
76. Carol A. Tamminga, Treatment mechanisms: traditional and new antipsychotic drugs, *Dialogues Clin Neurosci.* 2000 Sep; 2(3): 281–286
77. K. Akritopoulou, Zafiroula Iakovidou-Kritsi, Maria Ekonomopoulou, Theodore Lialiaris, Genotoxic and cytostatic effect of atypical antipsychotic drugs in normal human lymphocytes cultures, January 2008 *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics - International Edition* 22(2):166-168
78. Katsioulis Euaggelos Comparative cytogenetic study of widely used antipsychotic formulations in human lymphocytes (2014)
79. Tsaios Thomas, Effects Of IFNs - Antichypsyscoses On The Cell Cycle And Death In Global Block Cell SERIES IN CONJUNCTION WITH CHEMEOTHERAPIES (2020)
80. Francesca Forno, Yossi Maatuf, Shatha Boukeileh, Priya Dipta, Mohamed Mahameed, Odai Darawshi, Vitor Ferreira, Patricia Rada, Irma García-Martinez, Einav Gross, Avi Priel, Ángela M. Valverde and Boaz Tirosh, Aripiprazole Cytotoxicity Coincides with Activation of the Unfolded Protein Response in Human Hepatic Cells, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* September 2020, 374 (3) 452-461

81. Jimmi Nielsen, Anders Boysen, Clozapine treatment associated with increased risk of acute myeloid leukemia (AML), *Schizophrenia Research* Volume 123, Issues 2–3, November 2010, Pages 270-272
82. Yu-Chun Yin, Chao-Cheng Lin, Tzu-Ting Chen, Jen-Yeu Chen, Hui-Ju Tsai, Chia-Yu Wang, Shiow-Yi Chen, Clozapine induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells, *Cell Physiol Biochem*. 2015;35(3):945-56
83. Utku Dönem Gündoğdu, Funda Karabağ Çoban, Recep Liman, Mehmet Emrah Şelli, Investigation of Risperidone's anti-tumor activity on MCF-7 breast cancer cells, *Annals of Clinical and Analytical Medicine* Published online 2021-09-07
84. A Angelini, G Ciofani, P Conti, ANTIPSYCHOTICS REVERSE P-GLYCOPROTEIN-MEDIATED DOXORUBICIN RESISTANCE IN HUMAN UTERINE SARCOMA MES-SA/Dx5 CELLS: A NOVEL APPROACH TO CANCER CHEMOTHERAPY, *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 Apr-Jun;29(2):357-65
85. Ozge Sezin Somuncu, Irem Karaman, Hilal Piril Saracoglu, Erdem Yilmaz, Demet Akin, Modeling Schizophrenia with Glioblastoma Cells: In Vitro Analysis of Risperidone Treatment on Glial Spheroids, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2021;31(1):48-59
86. Chen, Qiuying, Min, Jie; Yin, Haibo; Xia, Wenying; Shen, Yimin; Shu, Ming, Relationship between clinical efficacy and plasma concentration-dose ratio of risperidone in patients with schizophrenia, *International Clinical Psychopharmacology* 39(1):p 17-22, January 2024.
87. C. Leah B. Kline, A. Pieter J. Van den Heuvel, Joshua E. Allen, Varun V. Prabhu, David T. Dicker, and Wafik S. El-Deiry, ONC201 kills solid tumor cells by triggering an integrated stress response dependent on ATF4 activation by specific eIF2 α kinases, *Sci Signal*. 2016 Feb 16; 9(415): ra18.
88. Sailaja Polavarapu, Arul M. Mani, Naveen K. V. Gundala, Anasuya D. Hari, Siresha Bathina, Undurti N. Das, Effect of Polyunsaturated Fatty Acids and Their Metabolites on Bleomycin-Induced Cytotoxic Action on Human Neuroblastoma Cells In Vitro, *Plos one*, December 23, 2014
89. G. Haskó, C. Szabó, K. Merkel, A. Bencsics, B. Zingareli, V. Kvetan, E.S. Vizi, Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α and nitric oxide production by dopamine receptor agonists and antagonists in mice, *Immunology Letters* Volume 49, Issue 3, March 1996, Pages 143-147
90. Lopez-Lazaro, A New View of Carcinogenesis and an Alternative Approach to Cancer Therapy, *Spinger* Volume 16, pages 144–153, (2010)
91. Robert M. Jotte, David R. Spigel, Advances in molecular-based personalized non-small-cell lung cancer therapy: targeting epidermal growth factor receptor and mechanisms of resistance, *Cancer medicine*, First published: 26 August 2015
92. Zachary Freyberg, Stephen J. Ferrando, and Jonathan A. Javitch, Roles of the Akt/GSK-3 and Wnt Signaling Pathways in Schizophrenia and Antipsychotic Drug Action, *American Journal of Psychiatry* Volume 167, Number 4
93. T. F. Franke, PI3K/Akt: getting it right matters, *Oncogene* volume 27, pages 6473–6488 (2008)

94. Dos D. Sarbassov, David A. Guertin, Siraj M. Ali, and David M. Sabatini, Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex, *Science* 18 Feb 2005 Vol 307, Issue 5712 pp. 1098-1101
95. Jean-Martin Beaulieu, Raul R. Gainetdinov, Marc G. Caron, The Akt–GSK-3 signaling cascade in the actions of dopamine, *Review* Volume 28, Issue 4p166-172 April 2007
96. Bradley W. Doble, James R. Woodgett, GSK-3: tricks of the trade for a multi-tasking kinase, *J Cell Sci* (2003) 116 (7): 1175–1186.
97. Kockeritz, Lisa; Doble, Bradley; Patel, Satish; Woodgett, James R., Glycogen Synthase Kinase-3 - An Overview of An Over-Achieving Protein Kinase, *Current Drug Targets*, Volume 7, Number 11
98. Oliver D. Howes, Robert McCutcheon, Michael J. Owen, Robin M. Murray, The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia, *Biological Psychiatry* Volume 81, Issue 1, 1 January 2017, Pages 9-20
99. Dr Oliver D Howes, Prof Robin M Murray, Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model, *Review* Volume 383, Issue 9929p1677-1687 May 10, 2014
100. Paolo Fusar-Poli, Andreas Meyer-Lindenberg, Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part I: Meta-Analysis of Dopamine Active Transporter (DAT) Density, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 39, Issue 1, January 2013, Pages 22–32
101. Andreas Meyer-Lindenberg, Robert S. Miletich, Philip D. Kohn, Giuseppe Esposito, Richard E. Carson, Mario Quarantelli, Daniel R. Weinberger & Karen Faith Berman, Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia, *Nature Neuroscience* volume 5, pages267–271 (2002)
102. E S Lutkenhoff, T G van Erp, M A Thomas, S Therman, M Manninen, M O Huttunen, J Kaprio, J Lönngqvist, J O'Neill & T D Cannon, Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia, *Molecular Psychiatry* volume 15, pages308–318 (2010)
103. Tatsunobu Natsubori, Hideyuki Inoue, Osamu Abe, Yosuke Takano, Norichika Iwashiro, Yuta Aoki, Shinsuke Koike, Noriaki Yahata, Masaki Katsura, Wataru Gono, Hiroki Sasaki, Hidemasa Takao, Kiyoto Kasai, Hidenori Yamasue, Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients With Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 40, Issue 5, September 2014, Pages 1128–1139
104. Jean-Martin Beaulieu and Raul R. Gainetdinov, The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors, *Pharmacological Reviews* March 2011, 63 (1) 182-217
105. Helen Kitinger, Devere G. Arnold, Robert W. Cartwright & David Shapiro, A Preliminary Study of the Effects of Glutamic Acid on Catatonic Schizophrenics, *Rorschach Research Exchange and Journal of Projective Techniques* Volume 13, 1949 - Issue 2 Pages 210-218
106. Herbert Y. Meltzer, Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs, *Annual Review of Medicine* Volume 64, 2013

107. Marilyn Ader; Stella P. Kim; Karyn J. Catalano; Viorica Ionut; Katrin Hucking; Joyce M. Richey; Morvarid Kabir; Richard N. Bergman, Metabolic Dysregulation With Atypical Antipsychotics Occurs in the Absence of Underlying Disease A Placebo-Controlled Study of Olanzapine and Risperidone in Dogs, *Diabetes* 2005;54(3):862–871
108. Helliner S Vestri, Lidia Maianu, Douglas R Moellering & W Timothy Garvey, Atypical Antipsychotic Drugs Directly Impair Insulin Action in Adipocytes: Effects on Glucose Transport, Lipogenesis, and Antilipolysis, *Neuropsychopharmacology* volume 32, pages765–772 (2007)
109. Gerhard Gründer, Hanns Hippus & Arvid Carlsson, The 'atypicality' of antipsychotics: a concept re-examined and re-defined, *Nature Reviews Drug Discovery* volume 8, pages197–202 (2009)
110. Richard S.E Keefe, Terry E Goldberg, Philip D Harvey, James M Gold, Margaret P Poe, Leigh Coughenour, The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery, *Schizophrenia Research* Volume 68, Issues 2–3, 1 June 2004, Pages 283-297
111. Marta Capannolo, Irene Fasciani, Stefania Romeo, Gabriella Aloisi, Mario Rossi, Pierangelo Bellio, Giuseppe Celenza, Benedetta Cinque, Maria Grazia Cifone, Marco Scarselli, Roberto Maggio, The atypical antipsychotic clozapine selectively inhibits interleukin 8 (IL-8)-induced neutrophil chemotaxis, *European Neuropsychopharmacology* Volume 25, Issue 3, March 2015, Pages 413-424
112. Herbert Y. Meltzer, Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs, *Annual Review of Medicine* Volume 64 :393-406, 2013
113. S Miyamoto, N Miyake, L F Jarskog, W W Fleischhacker & J A Lieberman, Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents, *Molecular Psychiatry* volume 17, pages1206–1227 (2012)
114. Jillian S. Weissenrieder, Jessie L. Reed, George-Lucian Moldovan, Martin T. Johnson, Mohamed Trebak, Jeffrey D. Neighbors, Richard B. Mailman, Raymond J. Hohl, Antipsychotic drugs elicit cytotoxicity in glioblastoma multiforme in a calcium-dependent, non-D2 receptor-dependent, manner, *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9:e00689
115. Alexander Grinshpoon, Micha Barchana, Alexander Ponizovsky, Irena Lipshitz, Daniella Nahon, Orna Tal, Abraham Weizman, Itzhak Levav, Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower?, *Schizophrenia Research* Volume 73, Issues 2–3, 1 March 2005, Pages 333-341
116. Dirk Lichtermann, Jesper Ekelund, Eero Pukkala, Incidence of Cancer Among Persons With Schizophrenia and Their Relatives, *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(6):573-578
117. Ferrán Catalá-López; Marta Suárez-Pinilla; Paula Suárez-Pinilla; Jose María Valderas; Manuel Gómez-Beneyto; Salvador Martínez; Vicent Balanzá-Martínez; Joan Climent; Alfonso Valencia; John McGrath; Benedicto Crespo-Facorro; Jose Sanchez-Moreno; Eduard Vieta; Rafael Tabarés-Seisdedos, Inverse and Direct Cancer Comorbidity in People with Central Nervous System Disorders: A Meta-Analysis of Cancer Incidence in 577,013 Participants of 50 Observational Studies, *Psychother Psychosom* (2014) 83 (2): 89–105.

118. Chris J Bushe and Richard Hodgson, Schizophrenia and Cancer: In 2010 Do We Understand the Connection? , The Canadian Journal of Psychiatry, Volume 55, Issue 12
119. Annette K. McClave, Lela R. McKnight-Eily, Shane P. Davis, and Shanta R. Dube, Smoking Characteristics of Adults With Selected Lifetime Mental Illnesses: Results From the 2007 National Health Interview Survey, American Journal of Public Health, September 20, 2011
120. Frank Huang-Chih Chou, Kuan-Yi Tsai, Chao-Yueh Su, Ching-Chih Lee, The incidence and relative risk factors for developing cancer among patients with schizophrenia: A nine-year follow-up study, Schizophrenia Research Volume 129, Issues 2–3, July 2011, Pages 97-103
121. Walter Gulbinat, Annelise Dupont, Assen Jablensky, Ole M. Jensen, Anthony Marsella, Yoshibimi Nakane and Norman Sartorius, Cancer Incidence of Schizophrenic Patients Results of Record Linkage Studies in Three Countries, The British Journal of Psychiatry , Volume 161 , Issue S18: Onset and Course of Schizophrenic Disorders: Dynamic Interactions between Relevant Factors , October 1992 , pp. 75 – 83
122. Preben Bo Mortensen, The occurrence of cancer in first admitted schizophrenic patients, Schizophrenia Research Volume 12, Issue 3, June 1994, Pages 185-194
123. P B Mortensen, The incidence of cancer in schizophrenic patients, Journal of Epidemiology & Community Health 1989;43:43-47
124. R Tabarés-Seisdedos & J L R Rubenstein, Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer, Molecular Psychiatry volume 14, pages563–589 (2009)
125. S O Dalton, C Johansen, A H Poulsen, M Nørgaard, H T Sørensen, J K McLaughlin, P B Mortensen & S Friis, Cancer risk among users of neuroleptic medication: a population-based cohort study, British Journal of Cancer volume 95, pages934–939 (2006)
126. Hailong Li, Jiasi Li, Xiya Yu, Huiwen Zheng, Xu Sun, Yue Lu, Yanbo Zhang, Chunbo Li, Xiaoying Bi, The incidence rate of cancer in patients with schizophrenia: A meta-analysis of cohort studies, Schizophrenia Research Volume 195, May 2018, Pages 519-528
127. Diakatou E, Alexandraki KI, Tsolakis AV, Kontogeorgos G, Chatzellis E, Leonti, Annals of Clinical and Analytical Medicine Risperidone's anti-tumor activity 5 A, et al. Somatostatin and dopamine receptor expression in neuroendocrine neoplasms: correlation of immunohistochemical findings with somatostatin receptor scintigraphy visual scores. Clinical endocrinology. 2015 Sep; 83 [3]: 420-8.
128. Clarissa Severino Gama, Mirian Salvador, Ana Cristina Andreazza, Flavio Kapczinski, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu, Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in schizophrenia: A study of patients treated with haloperidol or clozapine, Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry Volume 30, Issue 3, May 2006, Pages 512-515
129. M.Paola Bigatti, Daniela Corona, Carmine Munizza, Increased sister chromatid exchange and chromosomal aberration frequencies in psychiatric patients receiving psychopharmacological therapy, Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Volume 413, Issue 2, 16 March 1998, Pages 169-175

130. Jaqueline Nascimento Picada, Bruna de Jesus Neto Dos Santos, Franciele Celso, Jéssica Dias Monteiro, Kelly Morais Da Rosa, Leandro Rosa Camacho, Luciana Rodrigues Vieira, Taís Madelon Freitas, Tatiana Grasiela Da Silva, Viviane Minuzzo Pontes & Patrícia Pereira, Neurobehavioral and genotoxic parameters of antipsychotic agent aripiprazole in mice, *Acta Pharmacologica Sinica* volume 32, pages1225–1232 (2011)
131. Başak Togar, Hasan Turkez, Abdulgani Tatar, Ismet Kirkpınar, Ahmet Hacimuftuoglu, Fatime Geyikoglu, M Sait Keles, and Ebubekir Dirican, The genotoxic potentials of some atypical antipsychotic drugs on human lymphocytes, *Toxicology and Industrial Health*, Volume 28, Issue 4
132. Alexander Grinshpoon, Micha Barchana, Alexander Ponizovsky, Irena Lipshitz, Daniella Nahon, Orna Tal, Abraham Weizman, Itzhak Levav, Cancer in schizophrenia: is the risk higher or lower? *Schizophrenia Research* Volume 73, Issues 2–3, 1 March 2005, Pages 333-341
133. Georgios D. Lianos, George A. Alexiou, Stefano Rausei, Vasiliki Galani, Michail Mitsis & Athanasios P. Kyritsis, Repurposing antipsychotic drugs for cancer treatment: current evidence and future perspectives, *Expert Review of Anticancer Therapy* Volume 22, 2022 - Issue 2 Pages 131-134
134. Giovanni Brambilla, Francesca Mattioli, Antonietta Martelli, Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants, *Toxicology* Volume 261, Issue 3, 10 July 2009, Pages 77-88
135. G. Fond, A. Macgregor, J. Attal, A. Larue, M. Brittner, D. Ducasse, D. Capdevielle, Antipsychotic drugs: Pro-cancer or anti-cancer? A systematic review, *Medical Hypotheses* Volume 79, Issue 1, July 2012, Pages 38-42
136. 46. E. Dong, M. Nelson, D. R. Grayson, E. Costa, and A. Guidotti, Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation, *atI Acad Sci U S A*. 2008 Sep 9;105(36):13614-9
137. Hyounji Lee, Seongman Kang, Jong Kyung Sonn, Young-Bin Lim, Dopamine receptor D2 activation suppresses the radiosensitizing effect of aripiprazole via activation of AMPK, *FEBS Open Bio* 9 (2019) 1580–1588