



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Σύνδρομα Φάσματος Αυτισμού και Σχιζοφρένειας. Διασύνδεση  
σηματοδοτικών μονοπατιών στην ανάπτυξη συνάψεων και  
νευρώνων»**

Παναγιώτα Βλαχάκη  
Στρατιωτικός Ιατρός

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Τζέτη Μαρία Επίκουρη Καθηγήτρια Γενετικής ΕΚΠΑ  
Τσέζου Ασπασία Καθηγήτρια Γενετικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
Κυριάκου Δέσποινα Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων Παν. Θεσσαλίας

Λάρισα, 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**«AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND SCHIZOPHRENIA.  
SIGNALING PATHWAYS INVOLVED IN SYNAPSES FORMATION  
AND NEURAL DEVELOPMENT»**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο αυτισμός αποτελεί διαταραχή της ψυχολογικής ανάπτυξης ενός ατόμου, που χαρακτηρίζεται από προβλήματα στην κοινωνική αλληλεπίδραση και την επικοινωνία. Πρόκειται για νόσημα με πολυπαραγοντική αιτιολογία, όπου γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και καθορίζουν το κίνδυνο εμφάνισης αλλά και το κλινικό φαινότυπο της διαταραχής. Στοιχεία μελετών υποδεικνύουν αλλαγές στη συνδεσιμότητα των νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ως το νευροβιολογικό υπόστρωμα αυτών των διαταραχών. Επιπλέον, τα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού συμμετέχουν σε σημαντικά νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια και παίζουν κριτικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των συνάψεων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Έτσι, μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί σε γονίδια όπως της νευρεξίνης, νευρολιγίνης, SHANK3 (SH3, and multiple ankyrin repeat domains 3) και συναψίνης έχει βρεθεί ότι μπορεί να συνεισφέρουν στην εμφάνιση αυτισμού. Επιπλέον, συναπτικοί υποδοχείς όπως οι υποδοχείς του γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και του γλουταμινικού οξέος διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση και λειτουργία των διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν επίσης συσχετιστεί με διαταραχές αυτιστικού φάσματος.

Η σχιζοφρένεια είναι μια μορφή ψύχωσης που χαρακτηρίζεται από έντονη αλλοίωση της πραγματικότητας και εμφανίζεται με σοβαρές διαταραχές στην αντίληψη και την σκέψη. Σε αντίθεση με τον αυτισμό, όπου η διάγνωση γίνεται στη παιδική ηλικία, τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας εμφανίζονται αργότερα κατά την εφηβία ή τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Πρόκειται επίσης για πολυπαραγοντικό νόσημα και έχει προταθεί ότι ποικιλία γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων αλληλεπιδρούν και οδηγούν σε διαταραχή στις διάφορες νευροαναπτυξιακές διαδικασίες. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη μελέτη των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Μόρια που συμμετέχουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια του γλουταμινεργικού και ντοπαμινεργικού συστήματος φαίνεται ότι έχουν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευρώνων και των συνάψεων και διαταραχές στην έκφρασή τους μπορεί να σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σχιζοφρένειας. Τέλος, διαταραχές στην έκφραση miRNAs, ρυθμιστικών

μορίων της γονιδιακής έκφρασης, μπορεί να οδηγήσουν σε ανώμαλη ανάπτυξη του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.

## ABSTRACT

Autism is a disorder of psychological development of an individual, characterized by problems in social interaction and communication. It is a disease with multifactorial etiology, in which genetic factors interact with environmental factors and define the risk and the clinical phenotype of the disorder. Evidence conducted from studies indicate changes in connectivity of the neurons in the developing brain as the neurobiological substrate of these disorders. Furthermore, genes that have been associated with an increased risk of developing autism participate in important neurotransmitter pathways and play a critical role in development and function of synapses in the developing brain. Thus, mutations and polymorphisms in genes such as *neurexins*, *neurexins*, *SHANK3* (SH3, and multiple ankyrin repeat domains 3) and *synapsin* have found that it may contribute to the onset of autism. Moreover, synaptic receptors such as gamma aminobutyric acid receptors (GABA) and glutamic acid receptors play an important role in the maturation and function of the excitatory and inhibitory synapses in the central nervous system and have also been associated with autistic spectrum disorders.

Schizophrenia is a type of psychosis in which people interpret reality abnormally. Schizophrenia may result in some combination of hallucinations, delusions, and extremely disordered thinking. Unlike autism, where diagnosed in childhood, symptoms of schizophrenia appear later in adolescence or early adulthood. It is a multifactorial disease where genetic and environmental factors lead to neurodevelopmental impairment. Because of the mechanism of action of antipsychotic drugs scientists have focused on study of neurotransmitter systems. Molecules involved in signaling pathways of glutamatergic and dopaminergic system appears to have a substantial role in the development of neurons and synapses and changes in their expression may be associated with increased risk of schizophrenia. Finally, changes in expression of miRNAs, that regulate gene expression, can lead to abnormal development of the central nervous system and have been associated with increased risk of schizophrenia.



## Περιεχόμενα

<b>Μέρος 1<sup>ο</sup> : Διαταραχές Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ)</b> .....	8
1. <b>Εισαγωγή</b> .....	9
1.1 Αυτισμός ή Αυτιστική Διαταραχή.....	9
1.2 Σύνδρομο Asperger.....	14
2. <b>Ο ρόλος των συναπτικών πρωτεϊνών και υποδοχέων στις ΔΦΑ</b> .....	15
2.1. Συναπτικές πρωτεΐνες και ΔΦΑ.....	17
2.2 Γλουταμινικοί υποδοχείς και υποδοχείς γ αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στις διαταραχές φάσματος αυτισμού.....	27
<b>Μέρος 2<sup>ο</sup>: Σχιζοφρένεια</b> .....	30
1. <b>Γενικά στοιχεία</b> .....	31
1.1 Συμπτώματα.....	32
1.2 Διαγνωστικά κριτήρια σχιζοφρένειας.....	33
1.3 Κλινικές μορφές .....	34
1.4 Πορεία – Πρόγνωση.....	35
2. <b>Συστήματα νευροδιαβιβαστών και σχιζοφρένεια</b> .....	36
2.1 Το γλουταμινεργικό σύστημα.....	37
2.2 Υποδοχείς ντοπαμίνης.....	40
3. <b>Ο ρόλος των MiRNAs</b> .....	41
4. <b>Σημαντικά γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια</b> .....	42
<b>Συμπεράσματα</b> .....	44
<b>Βιβλιογραφία</b> .....	48

# **Μέρος 1<sup>ο</sup>**

## **Διαταραχές Φάσματος Αυτισμού (ΔΦΑ)**



## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο αυτισμός αποτελεί αναπτυξιακή διαταραχή του ανθρώπου και συγκεκριμένα διαταραχή της ψυχολογικής ανάπτυξης ενός ατόμου. Τα άτομα με αυτιστικού τύπου διαταραχή έχουν:

- δυσκολίες στη κοινωνική κατανόηση, συναλλαγή και συναισθηματική αμοιβαιότητα
- δυσκολίες στην επικοινωνία και τη χρήση της γλώσσας
- περιορισμένο, στερεότυπο και επαναλαμβανόμενο ρεπερτόριο δραστηριοτήτων και ενδιαφερόντων καθώς επίσης ιδιόρρυθμη συμπεριφορά
- ανομοιογενή ανάπτυξη γνωστικών λειτουργιών όπως είναι η μνήμη, η προσοχή, η αντίληψη, σκέψη, η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και
- συχνά ανακόλουθη επεξεργασία αισθητηριακών προσλήψεων για παράδειγμα μπορεί να μη δείχνουν ότι πονάνε αλλά αντιδρούν υπερβολικά σε θορύβους<sup>1</sup>

Σύμφωνα με τη πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών διαταραχών τον Μάιο του 2013 στις Διαταραχές Φάσματος Αυτισμού περιλαμβάνονται ο κλασικός αυτισμός ή αυτιστική διαταραχή, το σύνδρομο Ασπεργκερ, το σύνδρομο Ρετ, η παιδική αποδιοργανωτική διαταραχή και η διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή μη καθοριζόμενη<sup>2</sup>

### 1.1 Αυτισμός ή Αυτιστική Διαταραχή

Ο «Αυτισμός» ή αλλιώς «Αυτιστική Διαταραχή» ή «Αυτισμός παιδικής ηλικίας» ή «σύνδρομο Κάνερ» είναι η πιο γνωστή από όλο το φάσμα του αυτισμού και σε αυτήν αναφέρονται συνήθως όταν κάνουν λόγο για αυτιστικά άτομα. Αρχικά περιγράφηκε από τον Leo Kanner, το 1943 στην Βοστώνη, ο οποίος διέκρινε κυρίως τρία συμπτώματα: την εμφάνιση της διαταραχής στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής των παιδιών, την ακραία απομόνωση και τις στερεότυπες, επαναλαμβανόμενες, ιδιόρρυθμες κινήσεις κι ενδιαφέροντα. Τα τρία παραπάνω κριτήρια αποτέλεσαν βάση για την μελέτη του

αυτισμού<sup>3</sup>. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να αναφέρουμε ότι έως τότε ο αυτισμός πολύ συχνά συγχεόταν με την παιδική σχιζοφρένεια, αλλά κατόπιν μελετώντας την ηλικία εμφάνισης των συμπτωμάτων οι επιστήμονες κατάλαβαν ότι πρόκειται για δύο διαφορετικά νοσήματα, αφού ο αυτισμός είναι μια εκ γενετής και ισόβια διαταραχή με έναρξη περίπου στα δύομισι χρόνια ζωής του παιδιού, ενώ η σχιζοφρένεια εμφανίζεται μετά τα δέκα έτη. Ο ίδιος ο Kanner σε επόμενη μελέτη του το 1953, εξετάζοντας και το ιστορικό των γονέων για σχιζοφρένεια, διαπίστωσε ότι πρόκειται για εντελώς διαφορετική διαταραχή με δικά της χαρακτηριστικά και την διαχώρισε από την παιδική σχιζοφρένεια<sup>4</sup>.

Τα διαγνωστικά κριτήρια για τον Αυτισμό, σύμφωνα με τη «Διεθνή Ταξινόμηση Ασθενειών και Συναφών Προβλημάτων Υγείας» του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, φαίνονται στον πίνακα 1 που ακολουθεί<sup>5</sup>. Είναι ουσιαστικά τα ίδια με το «Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών» της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης<sup>6</sup>. Χαρακτηριστική είναι η κλασική «τριάδα» των διαταραχών στην κοινωνική συμπεριφορά, τη (λεκτική ή μη λεκτική) επικοινωνία - παιχνίδι καθώς και τις επαναλαμβανόμενες δραστηριότητες - περιορισμένα ενδιαφέροντα<sup>7</sup>

## Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια Αυτισμού

<p>A. καθυστερημένη ή μη φυσιολογική ανάπτυξη, εμφανής πριν από την ηλικία των 3 χρόνων, τουλάχιστον σε ένα από τα ακόλουθα πεδία:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. κοινωνική αλληλεπίδραση</li><li>2. γλώσσα που χρησιμοποιείται σε κοινωνική επικοινωνία</li><li>3. εφευρετικό ή συμβολικό παιχνίδι</li></ol>
<p>B. συνολικά τουλάχιστον έξι συμπτώματα από τα (1), (2), και (3) πρέπει να είναι παρόντα, με τουλάχιστον δύο από το(1) και τουλάχιστον ένα από το (2) και ένα από το (3).</p> <p><b>1.</b> ποιοτικό έλλειμμα σε σχέση με τη κοινωνική αλληλεπίδραση, εμφανές σε τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>α. αποτυχία χρήσης συμπεριφορών όπως βλεμματική επαφή, έκφραση του προσώπου, στάση του σώματος και χειρονομιών για ρύθμιση κοινωνικής αλληλεπίδρασης</li><li>β. αποτυχία στο να αναπτύξει διαπροσωπικές σχέσεις με συνομηλίκους, ανάλογα με το επίπεδο ανάπτυξης.</li><li>γ. έλλειψη κοινωνικής και συναισθηματικής αμοιβαιότητας για παράδειγμα προτιμά μοναχικές δραστηριότητες ή εμπλέκει άλλους σε δραστηριότητες μόνο ως εργαλεία ή βοηθήματα</li><li>δ. έλλειψη της αυθόρμητης αναζήτησης να μοιραστεί απόλαυση, ενδιαφέροντα ή επιτεύγματα με άλλους ανθρώπους (για παράδειγμα λόγω έλλειψης επίδειξης, παρουσίασης ή επισήμανσης αντικειμένων ενδιαφέροντος σε άλλους ανθρώπους)</li></ol> <p><b>2.</b> Ποιοτικό έλλειμμα στην επικοινωνία σε τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:</p>

α. καθυστέρηση ή αδυναμία ανάπτυξης προφορικού λόγου, που δε συνοδεύεται από προσπάθεια για εξισορρόπηση μέσω εναλλακτικών τρόπων επικοινωνίας όπως μίμηση ή χειρονομίες

β. σε άτομα που έχουν αναπτύξει ικανοποιητικό επίπεδο λόγου, έλλειμμα στην ικανότητα να αρχίσουν ή να συνεχίσουν μια συζήτηση με άλλους.

γ. στερεότυπη, επαναληπτική χρήση της γλώσσας ή ιδιοσυγκρασιακή χρήση λέξεων και φράσεων.

δ. έλλειψη αυθόρμητου παιχνιδιού χρησιμοποιώντας φαντασία ή κοινωνικού μιμητικού παιχνιδιού, ανάλογα με το επίπεδο ανάπτυξης.

3. Περιορισμένο, επαναλαμβανόμενο και στερεότυπο ρεπερτόριο, ενδιαφερόντων, δραστηριοτήτων και συμπεριφορών, όπως φαίνεται σε τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω:

α. έντονη ενασχόληση με ένα ή περισσότερα στερεότυπα και περιορισμένα μοτίβα ενδιαφέροντος που παρεκκλίνουν από το φυσιολογικό είτε σε ένταση είτε σε συγκέντρωση.

β. προσκόλληση σε συγκεκριμένες, μη λειτουργικές ρουτίνες ή τελετουργίες.

γ. στερεότυπες και επαναληπτικές κινητικές ιδιομορφίες, για παράδειγμα περιστροφή χεριού ή δακτύλου ή περίπλοκες κινήσεις ολόκληρου του σώματος.

δ. έντονη ενασχόληση με συγκεκριμένα μέρη αντικειμένων ( για παράδειγμα οσμή, θόρυβο ή δόνηση που παράγουν)

Γ. Η διαταραχή δεν ερμηνεύεται καλύτερα από άλλη διαταραχή της ανάπτυξης, με έναρξη κατά τη παιδική ηλικία.

Τα συμπτώματα ξεκινούν πριν από την ηλικία των τριών ετών : στη πλειονότητα των περιπτώσεων οι γονείς αρχίζουν να ανησυχούν μέσα στο πρώτο έτος της ζωής του παιδιού<sup>8</sup>. Σε σπάνιες περιπτώσεις η διάγνωση έγινε μετά τα τρία χρόνια . Την υψηλότερη θέση στα αυτιστικά χαρακτηριστικά όσον αφορά τη συχνότητα αλλά και τη σοβαρότητα κατέχουν τα κοινωνικά προβλήματα των παιδιών αυτών, τα οποία είναι σοβαρά και επίμονα. Αυτά περιλαμβάνουν αδυναμία ανταπόκρισης στα συναισθήματα των άλλων και δυσκολίες προσαρμοστικότητας στην κοινωνία και τους κανόνες της. Τα αυτιστικά παιδιά είναι μοναχικά και έχουν μειωμένη επιθυμία για κοινωνική επαφή<sup>9</sup>. Πολλά από αυτά δε καταφέρνουν ποτέ να μιλήσουν και αυτά που το κάνουν μπορεί να δυσκολεύονται να επικοινωνήσουν λεκτικά με τρόπο αποτελεσματικό, αξιόπιστο και καθόλα κατανοητό. Για παράδειγμα μπορεί να έχουν προβλήματα άρθρωσης, ιδιοσυγκρασιακή χρήση λέξεων και φράσεων, ηχολαλία (επανάληψη μιας λέξης ή πρότασης που ακούει ή άκουσε) και σημαντικές δυσκολίες στη διαμόρφωση του λόγου<sup>10</sup>. Στερεοτυπικές συμπεριφορές με προσκόλληση σε συγκεκριμένα - ασυνήθιστα αντικείμενα (για παράδειγμα πινακίδες αυτοκινήτων), ακραίες αντιδράσεις σε πιθανή αλλαγή της ρουτίνας τους κι επαναλαμβανόμενες κινήσεις σώματος συνοδευόμενες πολλές φορές από ακαμψίες , είναι συχνές<sup>11</sup>. Μία ακόμη ιδιαιτερότητα του αυτισμού είναι οι ασυνήθεις απαντήσεις σε αισθητηριακά ερεθίσματα όπως υπερβολική ή πολύ μικρή ευαισθησία, φτωχή ικανότητα πρόσληψης ή υπερεπιλογή ερεθισμάτων<sup>12,13</sup>. Αυτές οι αισθητηριακές ιδιαιτερότητες δεν αποτελούν διακριτικό χαρακτηριστικό του αυτισμού αλλά επηρεάζουν την κοινωνική επικοινωνία και δημιουργούν σημαντικές δυσκολίες στη μάθηση<sup>14</sup>. Η ανάπτυξη των γνωστικών λειτουργιών είναι κατά κανόνα ανομοιογενής, ενώ είναι χαρακτηριστικές οι λεγόμενες «νησίδες» δεξιοτήτων που αναφέρονται σε εξαιρετικά υψηλές επιδόσεις σε πεδία όπως είναι η μουσική, η ζωγραφική, η μνήμη, οι υπολογισμοί με βάση ημερομηνίες<sup>15</sup>. Όμως αυτές οι ξεχωριστές ικανότητες δεν είναι συχνές και το ποσοστό εμφάνισης τους στον αυτισμό είναι περίπου 10%<sup>16</sup>.

Πολλοί θεωρούν λανθασμένα ότι ο αυτισμός συνοδεύεται από νοητική υστέρηση. Υπολογίζεται ότι περίπου τα τρία από τα τέσσερα αυτιστικά παιδιά παρουσιάζουν κάποιου βαθμού νοητική υστέρηση, ενώ τα υπόλοιπα έχουν από κανονικό έως υψηλό επίπεδο νοημοσύνης. Συχνά όταν ο αυτισμός συνοδεύεται από νοητική υστέρηση χαρακτηρίζεται ως «βαρύς αυτισμός»<sup>17</sup>.

Όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης του αυτισμού μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν μια σπάνια διαταραχή με συχνότητα 4,5 στα 10.000 άτομα<sup>18</sup>. Σύμφωνα με ανασκόπηση που διεξήχθη το 2005 η συχνότητα εμφάνισης όλων των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού υπολογίζεται στα 60 ανά 10.000 άτομα<sup>19</sup>. Σε νεότερη έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2007 στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής παρατηρήθηκε υψηλότερη συχνότητα (1/ 90), όμως θα πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν ότι αυτή βασίστηκε σε πληροφορίες που δόθηκαν από γονείς κατά την διάρκεια μιας τηλεφωνικής συνέντευξης και δεν είμαστε βέβαιοι για την εγκυρότητά τους<sup>20</sup>. Επίσης, σε αυτό το σημείο θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει σαφής προτίμηση στα αγόρια έναντι των κοριτσιών και συγκεκριμένα με αναλογία 3 με 4 αγόρια προς 1 κορίτσι<sup>21</sup>. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί μεγάλη αύξηση της εμφάνισης της αυτιστικής διαταραχής τα τελευταία χρόνια, δεν μπορούμε να είμαστε απολύτως βέβαιοι για το εάν πρόκειται για πραγματική αύξηση ή εάν αυτό οφείλεται σε πιο αποτελεσματική διάγνωση της διαταραχής. Οι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να οδηγούν σε πιο αποτελεσματική διάγνωση είναι η καλύτερη κατανόηση και επιστημονική γνώση της έννοιας του αυτισμού καθώς επίσης και πολιτισμικοί – πολιτικοί παράγοντες, όπως η ενημέρωση του κοινού και η ευκολότερη πρόσβαση σε αρμόδιες υπηρεσίες<sup>22</sup>.

## 1.2 Σύνδρομο Asperger

Το σύνδρομο ονομάστηκε έτσι από τον Hans Asperger, ο οποίος το 1944 μελέτησε παιδιά τα οποία είχαν φυσιολογική γλωσσική ανάπτυξη αλλά σημαντικές δυσκολίες στη κοινωνική αλληλεπίδραση καθώς και κινητικά προβλήματα. Χαρακτηριστικό ήταν ότι τα παιδιά αυτά είχαν περιορισμένα ενδιαφέροντα και παρουσίαζαν ξεχωριστές ικανότητες σε αυτά, γεγονός που παρεμπόδιζε την ανάπτυξη άλλων δεξιοτήτων. Ακόμη παρατήρησε ότι οι πατέρες συχνά αντιμετώπιζαν παρόμοια προβλήματα. Ο Asperger, αγνοώντας τη δουλειά που είχε κάνει ο Kanner το προηγούμενο έτος, χρησιμοποίησε τη λέξη «αυτισμό» για να περιγράψει αυτή τη κατάσταση<sup>23</sup>. Μέχρι πρόσφατα το σύνδρομο δεν διαχωρίζονταν από τον αυτισμό. Πρώτη φορά ορίστηκε ως ξεχωριστή διαταραχή το 1992 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στην δέκατη έκδοση της Διεθνούς Ταξινόμησης των Νόσων και Σχετικών Προβλημάτων Υγείας.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Asperger είναι παρόμοια με αυτά του «παιδικού αυτισμού». Οι βασικές ομοιότητες εντοπίζονται στην αδυναμία κατανόησης και εκδήλωσης συναισθημάτων και συνεπώς τις μειωμένες κοινωνικές δεξιότητες, τις στερεοτυπικές και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές και ενδιαφέροντα και την εμμονή με συγκεκριμένα αντικείμενα. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικές διαφορές, κυρίως ως προς το βαθμό σοβαρότητας των συμπτωμάτων. Το σύνδρομο Άσπεργκερ θεωρείται σχετικά ήπια διαταραχή μεταξύ των υπόλοιπων διαταραχών του αυτιστικού φάσματος, ενώ αντίθετα ο Αυτισμός έχει βαρύτερα κλινικά χαρακτηριστικά. Το σύνδρομο Asperger διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τον παιδικό αυτισμό, καθώς το οικογενειακό περιβάλλον συνήθως παραβλέπει τις ιδιαιτερότητες αυτών των παιδιών, οι οποίες συνήθως γίνονται αντιληπτές αργότερα στο σχολείο. Επίσης, σε αντίθεση με τον αυτισμό, τα παιδιά με σύνδρομο Asperger έχουν καλή γλωσσική ανάπτυξη και γνωστική λειτουργία<sup>24</sup>. Έχει παρατηρηθεί ότι παιδιά με σύνδρομο Asperger έχουν από κανονικό έως πολύ υψηλό δείκτη IQ. Εξάλλου διακεκριμένοι επιστήμονες όπως ο Νεύτωνα και ο Αϊνστάιν είχαν το σύνδρομο. Τα παιδιά αυτά μπορεί να έχουν ιδιαίτερες ικανότητες και να ξεχωρίζουν σε συγκεκριμένους τομείς, καθώς είναι χαρακτηριστική η εμμονή τους με αντικείμενα που τους ενδιαφέρουν, η οποία τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με υψηλή νοημοσύνη και πάρα πολύ καλή μνήμη<sup>25</sup>.

Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου Asperger είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με τον παιδικό αυτισμό και υπολογίζεται περίπου 2 στις 10.000 γεννήσεις<sup>27</sup>. Επίσης, όπως συμβαίνει σε όλες τις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια και συγκεκριμένα με αναλογία 9 προς 1<sup>26</sup>.

## **2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΥΝΑΗΠΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΣΤΙΣ ΔΦΑ**

Οι διαταραχές του αυτιστικού φάσματος είναι γενικώς παραδεκτό ότι έχουν πολυπαραγοντική αιτιολογία. Γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και καθορίζουν το κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής, το κλινικό φαινότυπο και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας<sup>27</sup>. Η γενετική βάση των

διαταραχών φάσματος αυτισμού επιβεβαιώνεται από μελέτες αδελφών και διδύμων. Μονοζυγωτικός δίδυμος παιδιού με αυτισμό έχει 60%- 90 % πιθανότητα να εμφανίσει τη διαταραχή, ενώ σε διζυγωτικούς διδύμους η πιθανότητα μειώνεται στο 4,5 %<sup>28</sup>. Ένας μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων, όπως de novo μονογονιδιακές μεταλλάξεις με υψηλή διεισδυτικότητα, συχνοί πολυμορφισμοί γονιδίων με μικρή ή μέτρια συμβολή στην εμφάνιση αυτισμού ή ποικιλομορφίες αριθμού αντιγράφων (copy number variations CNVs), έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή<sup>29</sup>. Όσον αφορά την επίδραση του περιβάλλοντος, πρόσφατα δεδομένα δείχνουν αυξημένη επίπτωση αυτισμού σε παιδιά γυναικών που έλαβαν θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης<sup>30</sup>. Επίσης αυξημένη συχνότητα έχει συσχετιστεί με συγγενή ερυθρά και ενδομήτρια λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό<sup>31</sup>. Όμως ο τρόπος με τον οποίο γενετικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής παραμένει άγνωστο.

Γενετικές, ιστολογικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες παιδιών και εφήβων με διαταραχή φάσματος αυτισμού υποδεικνύουν αλλαγές στη συνδεσιμότητα των νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ως το νευροβιολογικό υπόστρωμα αυτών των διαταραχών. Στοιχεία μελετών σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματικά μοντέλα δείχνουν ότι γονίδια που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής συμμετέχουν σε σημαντικά νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια και παίζουν κριτικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των συνάψεων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο<sup>32</sup>. Νευροαναπτυξιακές διαδικασίες που σχετίζονται με το κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των νευρώνων, καθώς επίσης με την ωρίμανση των δενδριτών, την δημιουργία των συνάψεων και την μυελίνωση είναι κριτικής σημασίας για την συνδεσιμότητα των νευρώνων σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων αυτών που σχετίζονται με τις διαταραχές φάσματος αυτισμού. Διαταραχές σε αυτές τις διαδικασίες θα μπορούσαν θεωρητικά να σχετίζονται με ελλείμματα στη λειτουργία των νευρώνων και των συνάψεων και κατά συνέπεια με αυτισμό<sup>33</sup>. Δεδομένα από γενετικές μελέτες δείχνουν ότι οι διαδικασίες που επηρεάζονται κυρίως στις διαταραχές φάσματος αυτισμού είναι αυτές που έχουν να κάνουν με τα όψιμα στάδια της ανάπτυξης των νευρώνων όπως είναι η ανάπτυξη και ωρίμανση των δενδριτών, η ανάπτυξη και σταθεροποίηση των συνάψεων και η



μυελίνωση<sup>34</sup>. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι η διαταραχή τυπικά διαγιγνώσκεται μέσα στα πρώτα τρία χρόνια της ζωής, μια περίοδο που χαρακτηρίζεται από εντατική συναπτογένεση στον ανθρώπινο εγκέφαλο<sup>35</sup>.

Μελέτες έχουν δείξει ότι συχνοί και σπάνιοι πολυμορφισμοί γονιδίων συνδέονται με την εμφάνιση διαταραχών φάσματος αυτισμού. Σπάνιες και de novo μεταλλάξεις ίσως ενέχουν σημαντικό κίνδυνο, αλλά και συχνοί πολυμορφισμοί συνεισφέρουν στην εμφάνιση της διαταραχής. Μεταλλάξεις στα γονίδια της *νευρεξίνης*, *νευρολιγίνης*, *PSD95* (postsynaptic density protein 95), *SHANK3* (SH3, and multiple ankyrin repeat domains 3), *συναψίνης*, *γεφυρίνης*, *καντχερίνης* και *πρωτοκαντχερίνης*, αλλά και της *κοντακτίνης*, έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των συνάψεων. Επιπλέον συναπτικοί υποδοχείς όπως οι υποδοχείς του γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και του γλουταμινικού οξέος έχουν επίσης συσχετιστεί με διαταραχές αυτιστικού φάσματος<sup>36</sup>.

## **2.1.Συναπτικές πρωτεΐνες και Διαταραχές Φάσματος Αυτισμού**

### Νευρεξίνες (NRXN)

Είναι μια οικογένεια διαμεμβρανικών πρωτεϊνών, οι οποίες εντοπίζονται στη προσυναπτική μεμβράνη και συνδέονται με πρωτεΐνες της μετασυναπτικής μεμβράνης και ιδιαίτερα με τις νευρολιγίνες. Όμως έχουν αναγνωριστεί και άλλα μόρια που σχετίζονται με τη συναπτική σχισμή και συνδέονται με τις νευρεξίνες, όπως είναι οι νευρεξοφιλίνες και οι δυστρογλυκάνες. Οι νευρεξίνες είναι αναγκαίες για την ασβεστιοεξαρτώμενη μετάδοση του σήματος στους διάφορους τύπους διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος<sup>37</sup>. Επίσης, έρευνες δείχνουν ότι οι νευρεξίνες και οι νευρολιγίνες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην νευροδιαβίβαση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση και λειτουργία των συνάψεων<sup>38</sup>. Η οικογένεια των νευρεξινών κωδικοποιείται από τρία γονίδια (*NRXN1*, *NRXN2*, και *NRXN3*), καθένα από τα οποία παράγει ένα μακρύ μόριο mRNA που κωδικοποιεί την α-NRXN και ένα μικρό μόριο mRNA που κωδικοποιεί τη β-NRXN, από δύο ανεξάρτητους υποκινητές. Το καρβοξυτελικό ή ενδοκυττάριο τμήμα της α-NRXN και β-NRXN είναι

όμοιο, ενώ το αμινοτελικό ή εξωκυττάριο τμήμα τους είναι διαφορετικό. Πιο αναλυτικά το εξωκυττάριο τμήμα της α-NRXN αποτελείται από τρεις επαναλαμβανόμενες LNS-EGF-LNS περιοχές, δηλαδή περιέχει συνολικά έξι πεδία LNS (laminin, nectin, sex-hormone binding globulin ) και τρία πεδία EGF ( epidermal growth factor). Το εξωκυττάριο τμήμα της β- NRXN αποτελείται από ένα μόνο πεδίο LNS και κανένα πεδίο EGF<sup>40</sup>. Επιπλέον, μέσω της διαδικασίας του εναλλακτικού ματίσματος, προκύπτει ένας μεγάλος αριθμός ισομορφών της πρωτεΐνης, καθεμιά από τις οποίες συνδέεται με διαφορετικό μόριο της μετασυναπτικής μεμβράνης<sup>38</sup>. Τα γονίδια *NRXN1*, *NRXN2*, και *NRXN3* εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 2p16.3, 11q13, και 14q31, αντίστοιχα..

Οι μεταλλάξεις στα γονίδια των νευρεξινών που έχουν συσχετιστεί με τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος είναι κυρίως σπάνιες ποικιλομορφίες αριθμού αντιγράφων και σημειακές μεταλλάξεις. Η πρώτη αλλαγή στο γονίδιο *NRXN1* που περιγράφηκε στον άνθρωπο αναγνωρίστηκε σε ένα εφτάχρονο αγόρι με ψυχιατρικό φαινότυπο, που περιελάμβανε σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής και σύνδρομο Asperger. Ο ασθενής είχε ένα de novo έλλειμμα μήκους 320 Kb στο γονίδιο της *NRXN1* το οποίο εντοπίζονταν στη θέση του υποκινητή και του πρώτου εξωνίου της α- NRXN1, αλλά δεν φαίνονταν να επηρεάζει τη β-NRXN1<sup>40</sup>. Επίσης αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα που προέκυψαν από μία έρευνα που πραγματοποιήθηκε από το Autism Genome Project Consortium, όπου μελετήθηκαν 1168 οικογένειες με ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος για γενετικούς πολυμορφισμούς και συγκεκριμένα για ποικιλομορφίες αριθμού αντιγράφων (CNVs – Copy Number Variations). Η ανάλυση ανίχνευσε ένα de novo έλλειμμα στο γονίδιο της *NRXN1*, το οποίο είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια αρκετών εξωνίων της α-NRXN1 και της β-NRXN1 και βρέθηκε σε δύο αδελφές με διαταραχή φάσματος αυτισμού<sup>41</sup>. Επιπλέον, έχουν περιγραφεί δύο περιπτώσεις διαταραχής φάσματος αυτισμού, που ήταν φορείς αμοιβαίας μετάθεσης κοντά ή εντός του γονιδίου της *NRXN1*. Η πρώτη περίπτωση αφορούσε μια κοπέλα, η οποία ήταν φορέας μιας πατρικής προέλευσης μετάθεσης με σημείο τομής εντός του ιντρονίου 5. Η δεύτερη, αφορούσε ένα αγόρι με de novo μετάθεση με σημείο τομής κοντά στο γονίδιο της *NRXN1*<sup>42</sup>. Σε γενικές γραμμές, de novo ελλείμματα στο γονίδιο της *NRXN1* σε ετεροζυγωτία έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή, όμως δεν έχει διαπιστωθεί έλλειμμα της *NRXN1* σε ομοζυγωτία, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι

πιθανόν το γονίδιο της *NRXN1* είναι ένα δοσοεξαρτώμενο γονίδιο πάρα πολύ σημαντικό για τη νευρολογική ανάπτυξη<sup>36</sup>. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι πολλές από τις μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί για το γονίδιο της *NRXN1*, έχουν κληρονομηθεί από γονείς με φυσιολογικό φαινότυπο, γεγονός που υποδηλώνει ότι και άλλοι παράγοντες ενέχονται στην εμφάνιση της διαταραχής. Μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί και για τα γονίδια *NRXN2* και *NRXN3*. Πιο συγκεκριμένα ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη στο γονίδιο *NRXN2*, η οποία κληρονομήθηκε από πατέρα με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας ανιχνεύτηκε σε παιδί με διαταραχή φάσματος αυτισμού<sup>43</sup>. Τέλος, de novo ελλείμματα αλλά και ελλείμματα που κληρονομήθηκαν από φυσιολογικούς γονείς έχουν περιγραφεί για το γονίδιο της *NRXN3*<sup>44</sup>.

### Νευρολιγίνες (NLGNs)

Οι νευρολιγίνες είναι επίσης μόρια προσκόλλησης που εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη. Οι νευρολιγίνες συνδέονται με νευρεξίνες, διαύλους ιόντων ασβεστίου και SHANK, μέσω των διαφορετικών τους πεδίων, και όπως αναφέρθηκε παραπάνω παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ανάπτυξη, ωρίμανση και λειτουργία των συνάψεων. Πιο συγκεκριμένα, οι νευρολιγίνες συνδέονται με τις νευρεξίνες μέσω των LNS πεδίων των  $\alpha$  και  $\beta$  νευρεξινών, με τη βοήθεια του ασβεστίου<sup>45</sup>. Η οικογένεια των νευρολιγινών κωδικοποιείται από πέντε γονίδια, τα *NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN 3*, *NLGN 4* και *NLGN4Y*, τα οποία εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 3q26, 17p13, Xq13, Xp22.3 και Yq11.2 αντίστοιχα. Οι νευρολιγίνες *NLGN1*, *NLGN 3*, *NLGN 4* εντοπίζονται κυρίως στις γλουταμινεργικές- διεγερτικές συνάψεις ενώ η νευρολιγίνη *NLGN2* εντοπίζεται κυρίως στις ανασταλτικές συνάψεις του γάμμα αμινοβουτυρικού οξέος (GABA)<sup>46</sup>. Οι νευρολιγίνες αποτελούνται από τρία τμήματα ένα εξωκυττάριο, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο καρβοξυτελικό άκρο. Το κύριο εξωκυττάριο τμήμα των νευρολιγινών είναι ομόλογο με την ακετυλχολινεστεράση (AChE) αλλά στερείται δραστηριότητας χολινεστεράσης και ρυθμίζει τη σύνδεση με τις νευρεξίνες. Ακόμη, το εξωκυττάριο τμήμα των νευρολιγινών αποτελείται από δύο περιοχές πρόσδεσης ασβεστίου και μια περιοχή O- γλυκοσυλίωσης<sup>47</sup>.

Έχουν περιγραφεί πολλές μεταλλάξεις στα γονίδια των *NLGNs* που έχουν συσχετιστεί με τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος. Για παράδειγμα, σε μία μεγάλη γαλλική οικογένεια περιγράφηκε σημειακή μετάλλαξη στο γονίδιο της *NLGN4*, που οδηγούσε σε πρόωρη διακοπή της πρωτεϊνοσύνθεσης στη μέση περίπου της πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Στη συγκεκριμένη οικογένεια υπήρχαν δέκα αγόρια με νοητική υστέρηση, δύο με αυτισμό και ένα με διάχυτη αναπτυξιακή διαταραχή<sup>48</sup>. Σε άλλη οικογένεια, βρέθηκαν τρία πάσχοντα αδέλφια με μετάλλαξη που οδηγούσε σε αλλαγή πλαισίου ανάγνωσης του γονιδίου της *NLGN4*. Η μετάλλαξη συνέβη για πρώτη φορά στη μητέρα που όμως είχε φυσιολογικό φαινότυπο. Η αλλαγή οδηγούσε σε δημιουργία κωδικονίου λήξης και είχε ως αποτέλεσμα το πρώιμο τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης, όπως και στο προηγούμενο παράδειγμα<sup>49</sup>. Σε άλλη μελέτη, εντοπίστηκαν δύο πάσχοντα αδέλφια με αντικατάσταση βάσης στο γονίδιο της *NLGN3* που οδηγούσε σε αντικατάσταση του αμινοξέος αργινίνη από κυστεΐνη στη περιοχή που είναι ομόλογη με την ακετυλχολινεστεράση AChE. Τη συγκεκριμένη σημειακή μετάλλαξη έφερε η μητέρα, η οποία είχε φυσιολογικό φαινότυπο<sup>50</sup>. Μεταγενέστερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κυτταρικές καλλιέργειες έδειξαν ότι οι δύο τελευταίες μεταλλάξεις των φυλοσύνδετων γονιδίων *NLGN3* και *NLGN4*, οδηγούν σε κατάργηση ή μείωση της λειτουργίας των πρωτεϊνών που σχετίζεται με τις διαδικασίες της συναπτογένεσης<sup>51</sup>. Παρόλα αυτά οι μεταλλάξεις στα γονίδια της *NLGN3* και *NLGN4* έχουν μικρή επίδραση στην εμφάνιση της διαταραχής, αφού σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε συνολικά 416 ασθενείς με αυτισμό, δε βρέθηκαν μεταλλάξεις στις κωδικές περιοχές των συγκεκριμένων γονιδίων<sup>51</sup>.

### Οικογένεια πρωτεϊνών SHANK

Περιλαμβάνει μετασυναπτικές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, οι οποίες εντοπίζονται στις διεγερτικές γλουταμινεργικές συνάψεις και έχουν την ικανότητα να συνδέονται με πρωτεϊνικά σύμπλοκα όπως αυτά των NRXN -NLGN, αλλά και πολλές ακόμα διαμεμβρανικές και ενδοκυττάριας πρωτεΐνες. Τα μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που οργανώνονται από τις SHANK πρωτεΐνες συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες στη μετασυναπτική μεμβράνη, όπως η εξαρτώμενη από την ακτίνη αναδιαμόρφωση του

κυτταροσκελετού, ο σχηματισμός των συνάψεων, η ενδοκυττάρωση μέσω AMPA υποδοχέων, η ρύθμιση της μετάδοσης του σήματος και η πλαστικότητα των συνάψεων. Ειδικά για τις SHANK2 και SHANK3 έχει βρεθεί ότι συμμετέχουν στη μορφογένεση των δενδριτών<sup>52</sup>. Ακόμη, είναι πιθανό ότι οι πρωτεΐνες SHANK συμμετέχουν στο σχηματισμό των νευριτών ή νευραξόνων, στους αναπτυσσόμενους νευρώνες. Όλες οι πρωτεΐνες της οικογένειας εκφράζονται σχεδόν αποκλειστικά στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Στον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο εκφράζεται κυρίως η SHANK1. Στο θάλαμο και το ραβδωτό σώμα, εκφράζεται κυρίως η SHANK3 ενώ απουσιάζει η SHANK2. Η SHANK2 εκφράζεται σε χαμηλά επίπεδα στους νεφρούς και το ήπαρ, ενώ η SHANK3 εκφράζεται κυρίως στη καρδιά και λιγότερο στον εγκέφαλο και το σπλήνα<sup>53</sup>. Οι πρωτεΐνες της οικογένειας κωδικοποιούνται από τρία γονίδια τα *SHANK1*, *SHANK2* και *SHANK3*, τα οποία εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 19q13, 11q13 και 22q13 αντίστοιχα. Όσον αφορά τη δομή των πρωτεϊνών, αποτελούνται κατά σειρά από το αμινοτελικό προς το καρβοξυτελικό άκρο, από πολλαπλές επαναλήψεις αγκυρίνης, ένα πεδίο SH3, ένα PDZ πεδίο, μία μεγάλη περιοχή πλούσια σε προλίνη που καταλαμβάνει πάνω από το μισό της πρωτεΐνης και μία περιοχή SAM (sterile alpha motif), Μέσω αυτών των περιοχών μπορούν και συνδέονται με πληθώρα πρωτεϊνών όπως η ακτίνη του κυτταροσκελετού (αγκυρίνη), και οι γλουταμινικοί υποδοχείς της μετασυναπτικής μεμβράνης (SH3 πεδίο)<sup>36</sup>.

Οι μεταλλάξεις του γονιδίου *SHANK3* ήταν οι πρώτες που συσχετίστηκαν με τη διαταραχή. Το γονίδιο *SHANK3* είναι ένα από τα πιο καλά χαρακτηρισμένα γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί για διαταραχές φάσματος αυτισμού. Το γονίδιο *SHANK3* εντοπίζεται στη χρωμοσωμική περιοχή 22q13.3, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Έλλειμμα στη συγκεκριμένη περιοχή προκαλεί το σύνδρομο PMS (Phelan-McDermid syndrome), το οποίο σχετίζεται με αναπτυξιακή καθυστέρηση, υποτονία, σοβαρή καθυστέρηση στην γλωσσική ανάπτυξη ή ακόμα και αδυναμία ανάπτυξης αυτής, αυτιστική συμπεριφορά και νοητική υστέρηση<sup>54</sup>. Πρόσφατες μελέτες, συσχετίζουν ελλείμμα στη συγκεκριμένη περιοχή με μη τυπική διπολική διαταραχή<sup>55</sup>. Το μέγεθος του ελλείμματος που προκαλεί το σύνδρομο PMS ποικίλει σημαντικά και κυμαίνεται από 0,1 έως 10 Mb<sup>56</sup>, αλλά σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις που έχουν αναφερθεί υπάρχει έλλειμμα στο *SHANK3*.

Σημειακές μεταλλάξεις, μικροελλείμματα, μικροδιπλασιασμοί αλλά και μεταθέσεις με σημείο τομής εντός του γονιδίου *SHANK3* έχουν αναγνωριστεί σε περιπτώσεις ασθενών με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Σημειακές μεταλλάξεις που επηρεάζουν το μάτισμα και συγκεκριμένα στη θέση δέκτη του ιντρονίου 5<sup>57</sup> και τη θέση δότη του ιντρονίου 19<sup>58</sup> αλλά και μία προσθήκη βάσης στο εξώνιο 21 που έχει ως αποτέλεσμα αλλαγή του πλαισίου ανάγνωσης, έχουν περιγραφεί σε παιδιά με διαταραχή αυτιστικού φάσματος και σοβαρή καθυστέρηση στην ομιλία<sup>59</sup>. Η νοητική υστέρηση ήταν ήπια στη πρώτη περίπτωση και βαριά στη τελευταία, ενώ δεν έχουμε περισσότερες πληροφορίες για τη δεύτερη περίπτωση. Ελλείμματα που περιλαμβάνουν τα εξώνια 1 - 9 ή 1 - 17 του γονιδίου *SHANK3* έχουν περιγραφεί σε δύο ασθενείς με σημαντική καθυστέρηση γλωσσικής ανάπτυξης και σοβαρή νοητική υστέρηση, όμως δεν τέθηκε επίσημη διάγνωση αυτιστικού τύπου διαταραχής<sup>60</sup>. Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι οι μοριακές διαταραχές του γονιδίου παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία στη φαινοτυπική έκφραση. Επιπλέον σε μία μελέτη σχετικά με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *SHANK3*, όπου αναλύθηκαν συνολικά 400 οικογένειες με ιστορικό ΔΦΑ, βρέθηκαν 10 μεταλλάξεις από τις οποίες η μία ήταν de novo και οι υπόλοιπες εννιά κληρονομήθηκαν από φυσιολογικούς γονείς<sup>61</sup>. Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα των πιθανών παθολογικών μεταλλάξεων του *SHANK3* φαίνεται ότι είναι μικρή στις διαταραχές αυτιστικού φάσματος (<0.75%)<sup>62</sup>.

Πρόσφατα, μεταλλάξεις των *SHANK1* και *SHANK2* επίσης συσχετίστηκαν με τη διαταραχή. Οι μεταλλάξεις του *SHANK2* που έχουν συσχετιστεί με ΔΦΑ αφορούν κυρίως μικροελλείμματα που επηρεάζουν το γονίδιο. Μία ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη στο *SHANK2*, και συγκεκριμένα στο εξώνιο 24 που κωδικοποιεί τη πλούσια σε προλίνη περιοχή, έχει επίσης συσχετιστεί με ΔΦΑ<sup>63</sup>. Μικροελλείμματα που περιλαμβάνουν το *SHANK1* και ακόμα δύο γειτονικά γονίδια έχουν βρεθεί σε πέντε ασθενείς με ήπια ΔΦΑ. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στις οικογένειες που μελετήθηκαν η διεισδυτικότητα των μικροελλειμάτων του *SHANK1* ήταν μεγάλη μόνο σε αρσενικά άτομα με ήπια ΔΦΑ.. Παθολογικές σημειακές μεταλλάξεις για το *SHANK1* δεν έχουν αναφερθεί έως τώρα<sup>64</sup>.

## Postsynaptic density protein 95 (PSD95)

Είναι μετασυναπτική πρωτεΐνη των διεγερτικών συνάψεων, με δραστηριότητα γουανλικής κινάσης, η οποία συμμετέχει στο μονοπάτι *NRXN-NLGN-SHANK* και προάγει τη σταθερότητα των συνάψεων. Είναι η πρωτεΐνη που καθιστά τις παλαιότερες συνάψεις πιο σταθερές σε σχέση με αυτές μεταξύ των νέων νευρώνων. Επίσης η PSD95 πρωτεΐνη πιθανόν ρυθμίζει την ωρίμανση των συνάψεων μέσω μετασυναπτικών γλουταμικών υποδοχέων τύπου AMPA. Η πρωτεΐνη αποτελείται από τρία PDZ πεδία, ένα SH3 πεδίο και ένα καρβοξυτελικό άκρο με δραστηριότητα γουανλικής κινάσης. Το κυτταροπλασματικό τμήμα των νευρολιγινών συνδέεται τη PSD95 μέσω του τρίτου πεδίου PDZ, ενώ οι NMDA2 υποδοχείς και οι διάλυτοι ιόντων καλίου της μετασυναπτικής μεμβράνης συνδέονται με τη PSD95 μέσω του πρώτου και δεύτερου πεδίου PDZ. Έως τώρα δεν έχουν αναφερθεί σπάνιες σημειακές μεταλλάξεις, συχνοί πολυμορφισμοί ή ποικιλομορφίες αριθμού αντιγράφων (CNVs) που σχετίζονται με διαταραχές φάσματος αυτισμού για το γονίδιο *DLG4* (χρωμοσωμική θέση 17p13) που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη<sup>36</sup>.

## Συναψίνες

Είναι μια οικογένεια προσυναπτικών φωσφοπρωτεϊνών, που έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και την ανάπτυξη των νευριτών. Πιο συγκεκριμένα, πιστεύεται ότι οι ρυθμίζουν τον αριθμό των συναπτικών κυστιδίων που είναι διαθέσιμα για απελευθέρωση κάθε στιγμή. Οι συναψίνες συνδέουν τα συναπτικά κυστίδια με δομές του κυτταροσκελετού και εμποδίζουν τη μετακίνησή τους προς τη προσυναπτική μεμβράνη. Κατά τη διάρκεια ενός δυναμικού ενέργειας οι συναψίνες φωσφορυλιώνονται από τη πρωτεϊνική κινάση α (PKA) και αυτό οδηγεί στην απελευθέρωση των συναπτικών κυστιδίων, τη μετακίνηση προς τη προσυναπτική μεμβράνη και την απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή που περιέχουν<sup>65</sup>. Οι συναψίνες κωδικοποιούνται από τρία γονίδια που εντοπίζονται στις χρωμοσωμικές θέσεις Xp11.23, 3p25.2 και 22q12.3 και παράγουν τις πρωτεΐνες synapsin 1, synapsin 2 και synapsin 3

αντίστοιχα. Knockout ποντίκια και για τα τρία γονίδια της συναψίνης είναι επιρρεπή σε επιληπτικές κρίσεις και εμφανίζουν μαθησιακές δυσκολίες<sup>66</sup>.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της *συναψίνης1* έχουν περιγραφεί σε μια μεγάλη οικογένεια με ιστορικό επιληψίας και διαταραχής φάσματος αυτισμού<sup>67</sup>. Επίσης σε μία μελέτη όπου συμμετείχαν 190 άτομα με ΔΦΑ, βρέθηκε μία ανερμηνεύσιμη και δύο δυσερμηνεύσιμες μεταλλάξεις στο γονίδιο της *συναψίνης2*<sup>68</sup>.

### Γεφυρίνη

Είναι μία μετασυναπτική πρωτεΐνη των ανασταλτικών συνάψεων, η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο *GPHN*, που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 14q23.3. Η γεφυρίνη αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς γλυκίνης και GABA, που εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη. Επίσης η NLGN 2 συνδέεται με τη γεφυρίνη και ενεργοποιεί τη πρωτεΐνη *collybistin*. Το σύμπλοκο NLGN 2- γεφυρίνης- *collybistin* είναι σημαντικός ρυθμιστής της δημιουργίας και της πλαστικότητας των συνάψεων. Σε ζωικά μοντέλα, παντελής έλλειψη γεφυρίνης οδηγεί σε μυική δυσκαμψία και θάνατο αμέσως μετά τη γέννηση.

Μικροελλείματα στο γονίδιο της γεφυρίνης έχουν συσχετιστεί με νευροαναπτυξιακές διαταραχές και ΔΦΑ. Σε ασθενή με ΔΦΑ βρέθηκε *de novo* έλλειμμα στο γονίδιο της *γεφυρίνης* μήκους 357 Kb. Ο ασθενής είχε επίσης καθυστερημένη ανάπτυξη κινητικότητας, περιορισμένη κινητικότητα και καθυστέρηση στην ομιλία. Ένας άλλος ασθενής με πατρικής προέλευσης έλλειμμα στο γονίδιο της γεφυρίνης, είχε καθυστέρηση ανάπτυξης, δυσκολίες στη κοινωνική αλληλεπίδραση και επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Τέλος ασθενής με *de novo* έλλειμμα μήκους 273 Kb στο συγκεκριμένο γονίδιο έπασχε από επιληπτικές κρίσεις, καθυστέρηση ανάπτυξης και διαταραχές συμπεριφοράς<sup>69</sup>.

### Καντχερίνες (CDHs)

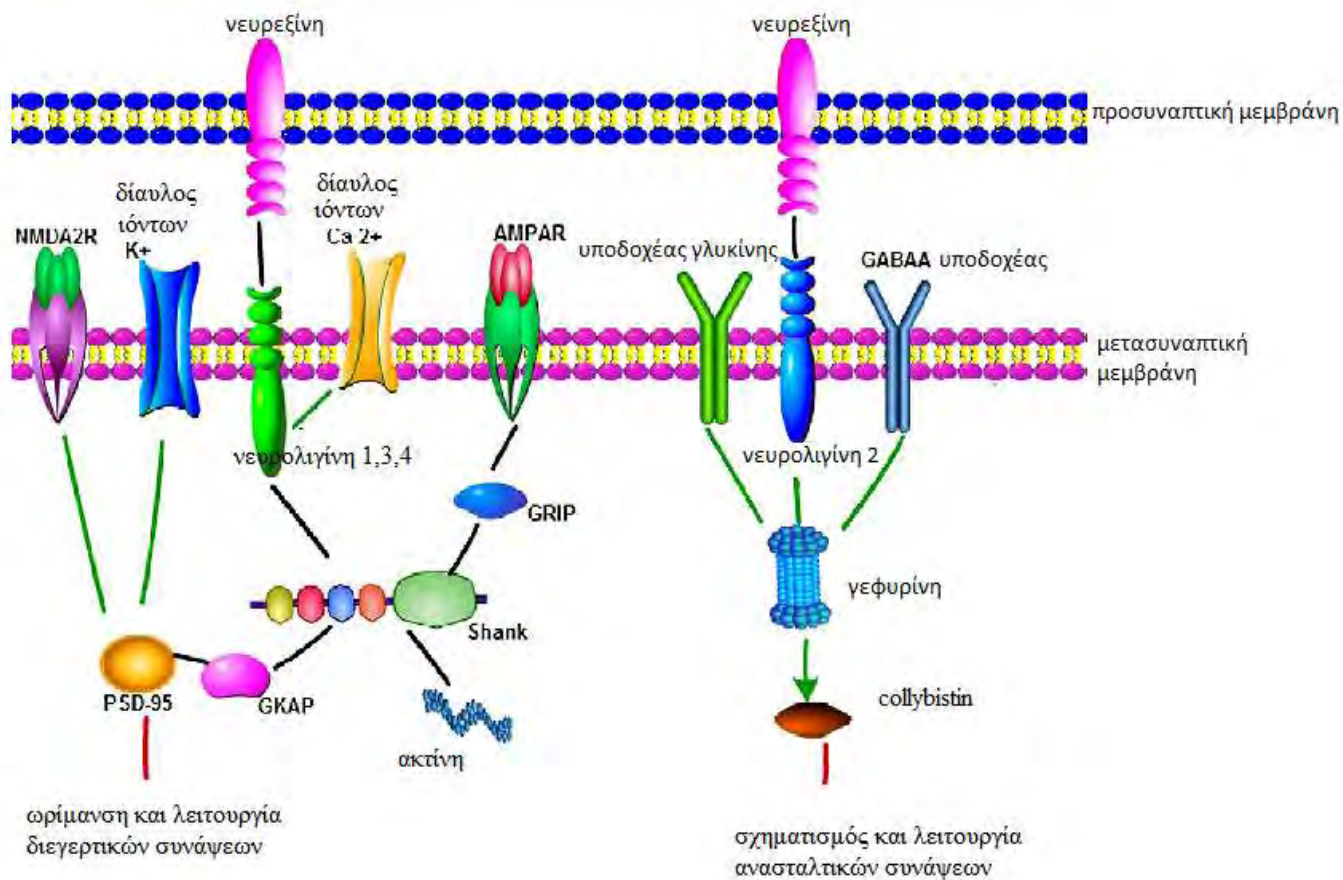
Οι καντχερίνες είναι μια υπερ-οικογένεια γλυκοσυλιωμένων διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διαμόρφωση συνάψεων ανάμεσα στα



κύτταρα. Γενικά υποστηρίζουν την κυτταρική επαφή και είναι πολύ σημαντικές για την ανάπτυξη. Ο ρόλος τους στην μετανάστευση των νευρώνων, την ανάπτυξη και ωρίμανση των συνάψεων τις καθιστά σημαντικά μόρια για τη νευρολογική ανάπτυξη<sup>70</sup>. Συχνοί πολυμορφισμοί μεταξύ των γονιδίων *CDH9* και *CDH10* στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 5 έχουν συσχετιστεί με αυτισμό. Επιπλέον, γενετικοί πολυμορφισμοί όπως SNPs ή CNVs σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτοκανταχερίνες έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή<sup>71</sup>.

### Κοντακτίνη (CNTN)

Είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες των νευρικών κυττάρων, μέλη της οικογένειας ανοσοσφαιρινών, που λειτουργούν σαν μόρια προσκόλλησης. Είναι πιθανό ότι παίζουν ρόλο στο σχηματισμό των νευραξονικών συνδέσεων στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα. Σε μία CNV ανάλυση όπου εμπλέκονταν 2195 αυτιστικοί, ελλείμματα και διπλασιασμοί στο γονίδιο της *CNTN4* συσχετίστηκαν με τη διαταραχή<sup>72</sup>.



εικόνα 1. Οι κύριες συναπτικές πρωτεΐνες και υποδοχείς που εμπλέκονται στο σχηματισμό και λειτουργία των συνάψεων<sup>37</sup>

## 2.2 Γλουταμινικοί υποδοχείς και υποδοχείς γ αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) στις διαταραχές φάσματος αυτισμού.

Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής των διεγερτικών συνάψεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το γλουταμινικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση, μετανάστευση και επιβίωση των νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Αυτό σε μεγάλο βαθμό οφείλεται στη ρύθμιση της εισόδου ιόντων ασβεστίου μέσω των NMDA υποδοχέων. Υπάρχουν δύο τύποι γλουταμινικών υποδοχέων στη κυτταρική μεμβράνη των νευρώνων και της νευρογλοίας, οι μεταβολοτροπικοί (mGlu) και οι ιονοτροπικοί υποδοχείς (iGlu). Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς συνδέονται με ένα διάλυο ιόντων (π.χ.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ). Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς συνδέονται με ρυθμιστικές G- πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης, που βοηθούν στη μετάδοση του σήματος. Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς είναι τετραμερείς πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη γρήγορη μετάδοση του σήματος και ταξινομούνται σε τρεις τάξεις ανάλογα με τις φαρμακολογικές και δομικές τους ιδιαιτερότητες: NMDA (N-methyl-D-aspartate), KA (καϊνικοί) και AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)<sup>73</sup>. Οι iGlu κωδικοποιούνται από 18 γονίδια. Οι μεταβολοτροπικοί υποδοχείς ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που είναι συζευγμένοι με G πρωτεΐνες και χωρίζονται σε τρεις ομάδες: I (περιλαμβάνει τους υποτύπους mGluR1 και mGluR5), II (περιλαμβάνει τους υποτύπους mGluR2 και mGluR3) και III (περιλαμβάνει τους υποτύπους mGluR4 και mGluR6-8)<sup>74</sup>.

Οι αυτιστικοί έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν επιληψία, το οποίο ίσως υποδηλώνει ότι η παθολογικά αυξημένη γλουταμινεργική δραστηριότητα στα άτομα αυτά ίσως συμβάλλει στην εμφάνιση αυτιστικών χαρακτηριστικών<sup>75</sup>. Η άποψη αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος στο πλάσμα και στη βαρύτητα του αυτισμού<sup>76</sup>. Γενετικές μελέτες αναφέρουν συσχέτιση ΔΦΑ με σπάνιες μεταλλάξεις αλλά και συχνούς πολυμορφισμούς σε γονίδια που κωδικοποιούν τις υπομονάδες των NMDA υποδοχέων<sup>77</sup>. Άλλες μελέτες συνδέουν διαταραχές φάσματος αυτισμού με το γονίδιο *GRM8* που κωδικοποιεί το μεταβολοτροπικό υποδοχέα mGluR8. Αυτός ο υποδοχέας όταν ενεργοποιείται ρυθμίζει αρνητικά την απελευθέρωση γλουταμινικού από τη προσυναπτική μεμβράνη. Συνεπώς η

δυσλειτουργία του θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένη νευρολογική δραστηριότητα<sup>78</sup>. Αρκετοί SNPs πολυμορφισμοί στο γονίδιο *GRIK2* έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτισμού. Το συγκεκριμένο γονίδιο παράγει έναν καϊνικό υποδοχέα που συμμετέχει στις διαδικασίες μάθησης και μνήμης και ρυθμίζει την απελευθέρωση του γλουταμινικού και GABA στις συνάψεις<sup>79</sup>.

Το GABA είναι ο πιο άφθονος και ευέλικτος νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο το GABA λειτουργεί διεγερτικά ενώ αργότερα έχει ανασταλτική δράση. Στα αρχικά στάδια της νευρολογικής ανάπτυξης το GABA ρυθμίζει τη μετανάστευση των νευρώνων και διεγείρει την ανάπτυξη των νευρωνικών δικτύων<sup>80</sup>. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ σχηματίζεται από το γλουταμινικό οξύ, με τη δράση της γλουταμινικής δεκαρβοξυλάσης (GAD). Υπάρχουν δύο ισομορφές της γλουταμινικής δεκαρβοξυλάσης, η GAD 65 και η GAD67, οι οποίες είναι προϊόντα διαφορετικών γονιδίων και ανάλογα με τον ιστό επικρατεί η μια ή η άλλη μορφή. Οι δράσεις του GABA στο δυναμικό της μεμβράνης ρυθμίζονται από ιονοτροπικούς υποδοχείς και μεταβοτροπικούς υποδοχείς. Ο ιονοτροπικός υποδοχέας GABA<sub>A</sub> είναι ένα ετεροπενταμερές σύμπλοκο διαφορετικών υπομονάδων, που ανήκουν σε 7 οικογένειες καθεμία από τις οποίες περιλαμβάνει 1 ή περισσότερα μέλη (α1-6, β1-4, γ1-3, δ, ε, π, ρ1-2). Ο πλήρως λειτουργικός ωστόσο υποδοχέας προϋποθέτει την παρουσία της α, της β, και της γ υπομονάδας. Ο υποδοχέας GABA<sub>A</sub> είναι ένα κανάλι χλωρίου και είναι υπεύθυνος για την άμεση ανασταλτική νευροδιαβίβαση που επιτελείται από το GABA. Εκτός από τους ιονοτροπικούς υπάρχουν και οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς GABA<sub>B</sub> που παίζουν ουσιαστικό ρόλο στη ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ διεγερτικών και ανασταλτικών δράσεων στο νευρικό σύστημα. Πρόκειται για ετεροδιμερή 2 υπομονάδων, GABAB1 και GABAB2. Οι υπομονάδες αυτές είναι προϊόντα 2 γονιδίων που παρουσιάζουν 35% ομολογία μεταξύ τους. Κάθε υπομονάδα είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 7 διαμεμβρανικών περιοχών, το αμινοτελικό άκρο της οποίας βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο και το καρβοξυτελικό στο κυτταρόπλασμα. Η λειτουργία των μεταβοτροπικών υποδοχέων επιτελείται μέσω της σύζευξής τους με G πρωτεΐνες.

Τρία γονίδια που κωδικοποιούν υπομονάδες των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων (*GABRB3*, *GABRA5*, και *GABRG3*) εντοπίζονται στη χρωμοσωμική θέση 15q11–q13, ένα τμήμα του γονιδιώματος που χαρακτηρίζεται από έντονη γενωμική αστάθεια<sup>81</sup>.

Διπλασιασμοί σε αυτή τη περιοχή αυτή έχουν παρατηρηθεί σε ΔΦΑ. Επιπλέον μοντέλα ποντικών με ανάλογο διπλασιασμό εμφάνισαν αυτιστικά χαρακτηριστικά (μειωμένη κοινωνική αλληλεπίδραση, στερεοτυπική συμπεριφορά ) και έβγαζαν μη φυσιολογικούς ήχους<sup>82</sup> . Έρευνες έχουν δείξει σημαντικά μειωμένη έκφραση των υπομονάδων των GABA<sub>B</sub> υποδοχέων στον εγκέφαλο αυτιστικών ατόμων<sup>83</sup>. Επίσης, κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι ο εκλεκτικός GABA<sub>B</sub> αγωνιστής arbaclofen έχει θετικά αποτελέσματα στη κοινωνική αλληλεπίδραση και τη συμπεριφορά ασθενών με σύνδρομο εύθραυστου X, μια διαταραχή που μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με τον αυτισμό<sup>84</sup>. Τέλος, μειωμένη έκφραση των GAD65 και GAD67 στην παρεγκεφαλίδα και το βρεγματικό φλοιό έχει συσχετιστεί με τη διαταραχή<sup>85</sup>.

# **Μέρος 2<sup>ο</sup>**

## **Σχιζοφρένεια**

## 1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η λέξη σχιζοφρένεια χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Eugen Bleuler το 1911 και προέρχεται από τις λέξεις «σχίζειν», που σημαίνει «να χωρίσει» και «φρην» που σημαίνει μυαλό. Έτσι η σχιζοφρένεια είναι μια διάσπαση, αποσύνδεση ανάμεσα στις σκέψεις, το συναίσθημα και τη συμπεριφορά. Η σχιζοφρένεια είναι μια μορφή ψύχωσης. Ο όρος «ψύχωση» εισήχθη το 1845 με την έννοια της «νοητικής διαταραχής». Πρόκειται για μια ποικιλία σοβαρών ψυχιατρικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αντίληψης, με παρουσία ακουστικών, οπτικών, οσφρητικών, απτικών και γευστικών ψευδαισθήσεων, αλλά και διαταραχή της σκέψης, που περιλαμβάνει διαταραχή στη σύνθεση και τη ροή των σκέψεων, φυγή ιδεών και παραληρητικές ιδέες, με αποτέλεσμα την αλλοίωση της πραγματικότητας. Διακρίνονται οι παρακάτω κλινικές μορφές ψυχώσεων:

- Σχιζοφρένεια
- Σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή
- Σχιζοσυναισθηματική διαταραχή
- Παραληρητική διαταραχή
- Βραχεία ψυχωτική διαταραχή
- Επινεμόμενη ψυχωτική διαταραχή
- Ψυχωτική διαταραχή οφειλόμενη σε γενική σωματική κατάσταση
- Προκαλούμενη από ουσίες ψυχωτική διαταραχή
- Ψυχωτική διαταραχή μη προσδιοριζόμενη αλλιώς

Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται με συχνότητα 1% σε όλους τους πληθυσμούς. Η επίπτωση της διαταραχής (αριθμός νέων περιστατικών ετησίως) είναι περίπου 1,5/10.000 άτομα. Η διαταραχή φαίνεται ότι είναι συχνότερη στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες. Επίσης, η διάγνωση στις γυναίκες γίνεται σε μεγαλύτερη ηλικία και υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρόγνωση είναι χειρότερη στους άντρες<sup>86</sup>. Η σχιζοφρένεια εμφανίζεται κυρίως μεταξύ 15 και 24 ετών, ενώ ειδικά για τις γυναίκες έχει παρατηρηθεί συχνή

έναρξη συμπτωμάτων και μεταξύ 55 και 64 ετών. Ακόμα, θα ήθελα να σημειώσω ότι σύμφωνα με επιδημιολογική μελέτη πάνω στο θέμα αυτό, οι άντρες έχουν 30%–40% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε σύγκριση με τις γυναίκες<sup>87</sup>. Σε περίπτωση που υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της διαταραχής αυξάνεται ανάλογα με το βαθμό συγγένειας με τον πάσχοντα<sup>88</sup>. Για παράδειγμα η πιθανότητα να εμφανίσουν σχιζοφρένεια κάποια στιγμή στη ζωή τους είναι 2% για τρίτου βαθμού συγγενείς (πχ πρώτα ξαδέλφια), 6% για δευτέρου βαθμού (π.χ. ετεροθαλή αδέρφια) και 9 % για πρώτου βαθμού συγγενείς (αδέρφια, διζυγωτικοί δίδυμοι). Για τους μονοζυγωτικούς δίδυμους ο σχετικός κίνδυνος φτάνει το 50%<sup>89</sup>.

### 1.1. Συμπτώματα

Η σχιζοφρένεια είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έντονη αλλοίωση της εσωτερικής και εξωτερικής πραγματικότητας και εμφανίζεται με διαταραχές στην αντίληψη, την σκέψη, το συναίσθημα, την ομιλία, την βούληση, , τη κοινωνική αλληλεπίδραση. Όμως θα πρέπει να σημειώσουμε ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές από άτομο σε άτομο τόσο στην εκδήλωση της ασθένειας και την επίδραση στη λειτουργικότητα του ατόμου όσο και στην πορεία της νόσου.

Τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας διακρίνονται σε θετικά και αρνητικά. Στα θετικά συμπτώματα ανήκουν οι παραληρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις και η αποδιοργάνωση της σκέψης και της συμπεριφοράς<sup>90</sup>. Είναι εκείνα τα συμπτώματα, τα οποία απεικονίζουν βιώματα που προστίθενται στις συνηθισμένες εμπειρίες της ζωής και που φυσιολογικά θα έπρεπε να απουσιάζουν. Είναι δηλαδή αυτά που κάνουν τον ασθενή να χάνει την επαφή με τη πραγματικότητα. Οι παραληρητικές ιδέες είναι εξωπραγματικές και ανέφικτες σκέψεις για τις οποίες όμως ο ασθενής είναι ακράδαντα πεπεισμένος ότι ισχύουν. Για παράδειγμα, μπορεί να πιστεύει ότι υπάρχει κάποια συνωμοσία εναντίον του, ότι τον κατασκοπεύουν, τον σχολιάζουν ή θέλουν να τον δολοφονήσουν. Οι ψευδαισθήσεις είναι διαταραχές της αντίληψης και αφορούν και τις πέντε αισθήσεις. Οι πιο συνηθισμένες είναι οι ακουστικές ψευδαισθήσεις όπου οι ασθενείς ακούν θορύβους, μουσική ή φωνές ενώ δεν υπάρχει κάποιος γύρω τους. Η αποδιοργάνωση της σκέψης και



του λόγου είναι ένα από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής. Η αποτελεσματική επικοινωνία με αυτά τα άτομα μπορεί να μην είναι εφικτή ή οι απαντήσεις τους να μην ανταποκρίνονται στο ερώτημα που τους τέθηκε. Επίσης οι ασθενείς μπορεί να έχουν μη φυσιολογική κινητική συμπεριφορά, που περιλαμβάνει ακατάλληλη και παράξενη στάση σώματος, απουσία ανταπόκρισης σε οδηγίες ή υπερκινητικότητα.

Τα αρνητικά συμπτώματα είναι η συναισθηματική επιπέδωση, η αλογία, η αβουλία και η ανηδονία<sup>90</sup>. Ονομάζονται έτσι γιατί η ασθένεια φαίνεται να αφαιρεί μέρος από τα ενδιαφέροντα, τα κίνητρα, τις ικανότητες, τη διάθεση και τις συναισθηματικές αντιδράσεις του πάσχοντος. Συνήθως εμφανίζονται πριν από τα θετικά συμπτώματα, αλλά δεν αναγνωρίζονται ως πρόωρες ενδείξεις της σχιζοφρένειας.

## **1.2 Διαγνωστικά κριτήρια σχιζοφρένειας**

Τα διαγνωστικά κριτήρια της διαταραχής έχουν υποστεί πολλές τροποποιήσεις κατά τη διάρκεια των χρόνων, πράγμα το οποίο υποδηλώνει τη πολυπλοκότητα της νόσου. Πρόκειται λοιπόν για μία περίπλοκη διαταραχή, με ποικιλία κλινικών χαρακτηριστικών. Η διάγνωσή της ουσιαστικά γίνεται εξ' αποκλεισμού, δηλαδή αφού απορριφθούν άλλες ψυχωσικές ή οργανικές διαταραχές. Η σταδιακή πορεία της νόσου, οι συχνές υποτροπές και η διαρκής κοινωνική και επαγγελματική δυσλειτουργία των ασθενών είναι κάποια από τα χαρακτηριστικά που μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση της σχιζοφρένειας. Σήμερα, η διάγνωση της ασθένειας γίνεται με βάση τα κριτήρια του διαγνωστικού και στατιστικού εγχειριδίου ψυχικών διαταραχών, της Αμερικανικής Ψυχιατρικής Ένωσης DSM-IV, τα οποία παρουσιάζονται στο πίνακα 2 που ακολουθεί.

## Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια Σχιζοφρένειας

<p>A. <u>χαρακτηριστικά συμπτώματα</u>. Τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα, το καθένα παρόν για σημαντικό χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια ενός μήνα</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Παραληρητικές ιδέες</li><li>2. Ψευδαισθήσεις</li><li>3. Αποδιοργανωμένος λόγος (συχνός εκτροχιασμός ή ασυναρτησία)</li><li>4. Έντονα αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά (π.χ. ακινησία, υπερδιέγερση)</li><li>5. Αρνητικά συμπτώματα πχ συναισθηματική επιπέδωση, αλογία ή αβουλησία</li></ol>
<p>B. <u>κοινωνική ή επαγγελματική δυσλειτουργία</u>: για ένα σημαντικό χρονικό διάστημα από την έναρξη της διαταραχής, ένας ή περισσότεροι μείζονες τομείς της λειτουργικότητας, όπως η εργασία, οι διαπροσωπικές σχέσεις και η αυτοφροντίδα είναι αξιοσημείωτα κάτω από το πριν την έναρξη επίπεδο.</p>
<p>Γ. <u>διάρκεια</u>: συνεχή συμπτώματα της διαταραχής επιμένουν τουλάχιστον για έξι μήνες. Αυτή η περίοδος πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον ένα μήνα συμπτωμάτων που πληρούν το κριτήριο A και μπορεί να περιλαμβάνει περιόδους με πρόδρομα ή υπολειμματικά συμπτώματα.</p>
<p>Δ. αποκλεισμός Σχιζοσυναισθηματικής Διαταραχής και Διαταραχής της Διάθεσης</p>
<p>Ε αποκλεισμός ουσιών και σωματικών παθολογιών</p>
<p>Σχέση με μια βαριά εκτεταμένη διαταραχή της ανάπτυξης: η επιπρόσθετη διάγνωση της σχιζοφρένειας μπαίνει όταν υπάρχουν προεξάρχουσες παραληρητικές ιδέες ή ψευδαισθήσεις για τουλάχιστον ένα μήνα.</p>

### 1.3 Κλινικές μορφές

Διακρίνουμε τις ακόλουθες κλινικές μορφές- τύπους της σχιζοφρένειας:

- Παρανοειδής τύπος: όπου κυριαρχούν παραληρητικές ιδέες και ακουστικές ψευδαισθήσεις. Έχει πιο όψιμη έναρξη και καλύτερη πρόγνωση από το κατατονικό και αποδιοργανωτικό τύπο.
- Αποδιοργανωτικός τύπος: χαρακτηρίζεται από έντονη αποδιοργάνωση λόγου και συμπεριφοράς και το συναίσθημα χαρακτηρίζεται επίπεδο ή απρόσφορο.
- Κατατονικός τύπος: βασικά συμπτώματα είναι η εμβροντησία, ο αρνητισμός και ιδιορρυθμία των κινήσεων. Με τον όρο εμβροντησία εννοούμε υποκινησία μεγίστου βαθμού βαρύτητας. Πλήρης ακινησία, αλαλία, αδιαφορία ή άρνηση λήψης τροφής και υγρών, χωρίς αντίδραση ακόμα και σε επώδυνα ερεθίσματα.
- Αδιαφοροποίητος τύπος: όπου υπάρχουν παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις και αποδιοργάνωση, χωρίς όμως να προεξάρχουν κάποια από αυτά
- Υπολειμματικός τύπος: όπου κυριαρχούν τα αρνητικά συμπτώματα (πχ συναισθηματική άμβλυνηση, κοινωνική απόσυρση). Υπάρχουν βέβαια και θετικά αλλά όχι σε έντονη μορφή<sup>90</sup>

#### 1.4 Πορεία - Πρόγνωση

Η έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετείται συνήθως στα εφηβικά ή τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Κάποιες φορές τα συμπτώματα μπορεί να αρχίσουν μετά τα 45 έτη. Η έναρξη της διαταραχής μπορεί να είναι οξεία ή βραδεία. Η πορεία της νόσου μπορεί να διαφέρει πολύ από άτομο σε άτομο. Διακρίνονται τέσσερις πιθανές συνήθεις πορείες της νόσου που είναι οι παρακάτω:

- ένα μοναδικό επεισόδιο
- επαναλαμβανόμενα επεισόδια με μικρό χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων ανάμεσά τους.
- επαναλαμβανόμενα επεισόδια με μεγάλο χρονικό διάστημα ελεύθερο συμπτωμάτων ανάμεσά τους

- επαναλαμβανόμενα επεισόδια χωρίς να υποχωρούν πλήρως τα συμπτώματα στο μεσοδιάστημα

Για τους περισσότερους ασθενείς, η σχιζοφρένεια είναι μία νόσος που υπάρχει σε όλη τη ζωή τους. Μόνο στο 30% περίπου υπάρχει πλήρης αποκατάσταση, ενώ στο 50-70% των ασθενών υπάρχει σχετική βελτίωση. Υπάρχουν τρεις προγνωστικοί παράγοντες για τη πορεία της νόσου που είναι οι ακόλουθοι:

- η λειτουργικότητα ατόμου πριν την έναρξη των συμπτωμάτων
- η ύπαρξη υποστηρικτικού οικογενειακού και κοινωνικού περιβάλλοντος
- το είδος των συμπτωμάτων: ασθενείς με κύρια συμπτώματα παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με αυτούς που εμφανίζουν απάθεια και έλλειψη συναισθηματικής έκφρασης<sup>91</sup>.

## 2. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Η σχιζοφρένεια είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα. Η ακριβής αιτιοπαθολογία της διαταραχής δεν είναι ακόμα γνωστή. Ο φαινότυπος της σχιζοφρένειας προκύπτει από τη συνδυασμένη δράση πολλαπλών γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες, χρήση αμφεταμινών, εγκεφαλικά τραύματα και λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος, ενδομήτριες λοιμώξεις, εμβρυική υποξία και χαμηλό βάρος γέννησης είναι κάποιοι από τους παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της διαταραχής<sup>92</sup>. Γενικά, έχει προταθεί ότι ποικιλία γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων αλληλεπιδρούν και οδηγούν σε διαταραχή στις διάφορες νευροαναπτυξιακές διαδικασίες. Η σημασία των παραγόντων που επιδρούν στη νευρολογική ανάπτυξη φαίνεται από την υψηλή συχνότητα μαιευτικών επιπλοκών στη σχιζοφρένεια καθώς και από παθολογοανατομικές και απεικονιστικές μελέτες του εγκεφάλου ασθενών με σχιζοφρένεια. Κάποιες από τις νευροανατομικές αλλοιώσεις που έχουν παρατηρηθεί στη σχιζοφρένεια είναι ο μειωμένος όγκος του εγκεφαλικού φλοιού,

ιδιαίτερα στο κροταφικό λοβό, και το αυξημένο μέγεθος των κοιλιών του εγκεφάλου. Επίσης, διαταραχές στην ανάπτυξη των νευρώνων στην έλικα του προσαγωγίου, τον ιπόκαμπο και το προμετωπιαίο φλοιό υποδηλώνουν ανωμαλίες στη νευρολογική ανάπτυξη και συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης<sup>93</sup>.

## 2.1 Το γλουταμινεργικό σύστημα στη σχιζοφρένεια

Όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο οι γλουταμινικοί υποδοχείς διακρίνονται σε ιονοτροπικούς και μεταβοτροπικούς υποδοχείς. Στους ιονοτροπικούς υποδοχείς ανήκουν οι NMDA, AMPA και καϊνικοί υποδοχείς. Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς αποτελούν διαύλους ιόντων Ca και Na. Οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς διακρίνονται σε τύπου I, II και III. Οι NMDA υποδοχείς είναι τετραμερείς πρωτεΐνες και συντίθενται από επτά διαφορετικές υπομονάδες: GluN1, GluN2A-D, GluN3A-B. Η παρουσία της GluN1 υπομονάδας είναι αναγκαία για τη λειτουργία των υποδοχέων αυτών. Η ενεργοποίηση των NMDA απαιτεί τη ταυτόχρονη παρουσία δύο συναγωνιστών, της γλυκίνης και του γλουταμινικού, οι οποίοι συνδέονται σε ειδικές θέσεις πρόσδεσης, που εντοπίζονται στις υπομονάδες GluN1 και GluN2 αντίστοιχα<sup>94</sup>. Εκτός από τη γλυκίνη και το γλουταμινικό άλλοι αγωνιστές των NMDA υποδοχέων είναι η δ-σερίνη η L-αλανίνη και η D-κυκλοσερίνη<sup>95</sup>. Η κεταμίνη και η φαινκυκλιδίνη αποτελούν ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA. Τα μόρια αυτά παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια σύνδεσης με του υποδοχείς NMDA και δρουν παρεμποδίζοντας τη ροή ιόντων Ca. Η δράση τους παρουσιάζει βραδεία αναστρεψιμότητα. Έχει βρεθεί ότι οι προαναφερθείσες ουσίες μπορεί να προκαλέσουν ψύχωση σε ανθρώπους και διαταραχές συμπεριφοράς που θυμίζουν σχιζοφρένεια σε ζωικά μοντέλα<sup>96</sup>. Έχουν περιγραφεί οκτώ υπότυποι των μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων (mGluRs), οι οποίοι ανάλογα με τις δομικές και φαρμακολογικές τους ιδιότητες κατατάσσονται σε τρεις τύπους. Οι τύποι I και II εντοπίζονται στη μετασυναπτική μεμβράνη. Ο τύπος I περιλαμβάνει τους mGluR1 και mGluR5. Η ενεργοποίηση των υποδοχέων αυτών αυξάνει τη διαπερατότητα των NMDA υποδοχέων σε ιόντα Ca και Na, και πιθανόν ρυθμίζει τη κατάσταση

φωσφορυλίωσης τους. Οι τύπου I υποδοχείς αυξάνουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων και προάγουν τη πλαστικότητα των συνάψεων. Ο τύπος II περιλαμβάνει τους mGluR2 και mGluR3. Ο τύπος III περιλαμβάνει τους mGluR4, mGluR6, mGluR7 και mGluR8 υποδοχείς, οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως στη προσυναπτική μεμβράνη και ρυθμίζουν την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Οι τύποι II και III αναστέλουν την αδενυλική κυκλάση και μειώνουν τα επίπεδα cAMP<sup>97</sup>.

Ένα από τα πρώτα στοιχεία σύνδεσης της σχιζοφρένειας με το γλουταμινεργικό σύστημα ήταν η ανίχνευση σημαντικά μειωμένων επιπέδων γλουταμινικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών με σχιζοφρένεια<sup>98</sup>. Η φαινκυκλιδίνη είναι ένα εθιστικό, παράνομο παραισθησιογόνο φάρμακο, το οποίο ανταγωνίζεται τους υποδοχείς NMDA. Έχει βρεθεί ότι η χρήση της μπορεί να επιδεινώσει ψυχωσικά συμπτώματα σε σχιζοφρενείς ενώ μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μιμούνται αυτά της σχιζοφρένειας σε υγιείς χρήστες. Η κεταμίνη έχει επίσης συσχετιστεί με επιδείνωση των συμπτωμάτων στους σχιζοφρενείς ασθενείς και διαταραχή γνωστικών λειτουργιών σε άτομα που δεν νοσούν<sup>99</sup>. Παρόλο που φαίνεται ότι η πυκνότητα των υπομονάδων των NMDA υποδοχέων είναι μειωμένη στον εγκέφαλο σχιζοφρενών, τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών είναι αντιφατικά. Όσον αφορά στους μεταβοτροπικούς γλουταμινικούς υποδοχείς φαίνεται ότι δεν υπάρχουν σημαντικές μεταβολές στη γονιδιακή έκφραση.

Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι οι γλουταμινεργικοί υποδοχείς δεν είναι τα μοναδικά ή τα κυριότερα μόρια που επηρεάζονται στη σχιζοφρένεια. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαιώνουν το ρόλο των μετασυναπτικών μορίων στη μετάδοση του σήματος αλλά και στην αλληλεπίδραση μεταξύ των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Μετασυναπτικές πρωτεΐνες και διαταραχές στην αλληλεπίδραση γλουταμινεργικού- ντοπαμινεργικού συστήματος έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή<sup>100</sup>. Η PSD-95 είναι μια μετασυναπτική πρωτεΐνη, ο ρόλος της οποίας έχει αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο. Μελέτες σε σχιζοφρενείς έχουν δείξει ότι η έκφραση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου διαφέρει σε σχέση με φυσιολογικά άτομα. Πιο συγκεκριμένα, η έκφραση της PSD-95 είναι μειωμένη στη περιοχή Broadmann 9 του πρόσθιου φλοιού και αυξημένη στον οπτικό φλοιό<sup>101,102</sup>. Επιπλέον, προκλινικές δοκιμές έχουν δείξει αλλαγές στα επίπεδα PSD-95 mRNA μετά από χρόνια αντιψυχωσική θεραπεία με ανταγωνιστές

ντοπαμίνης<sup>103</sup>. Το *DLG4*, που κωδικοποιεί τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη, έχει μελετηθεί ως πιθανό υποψήφιο γονίδιο για τη σχιζοφρένεια. Ωστόσο, δεν έχουν προκύψει αξιολόγηση αποτελέσματα. Τέλος, σύμφωνα με κάποιες μελέτες η PSD-95 διευκολύνει την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης *erbB4*, που δρα ως υποδοχέας για την νευρογουλίνη 1. Το γονίδιο *NRG1* εμπλέκεται στη ρύθμιση της σηματοδότησης μέσω NMDA υποδοχέων και έχει συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια. Οι Shank πρωτεΐνες, είναι πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού και έχουν συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με τη σχιζοφρένεια αλλά και άλλες σοβαρές καταστάσεις με υψηλή γενετική συνιστώσα και διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών. Μία μετάλλαξη στον υποκινητή του γονιδίου *SHANK1* έχει συσχετιστεί με διαταραχή της μνήμης εργασίας σε σχιζοφρενείς ασθενείς και σε άτομα με κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης<sup>104</sup>. Σε μία πρόσφατη έρευνα συγκεκριμένα CNVs στη περιοχή 22q13.31, όπου εντοπίζεται το γονίδιο *SHANK3*, συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας<sup>105</sup>. Επίσης, δύο *de novo* μεταλλάξεις στη κωδική περιοχή του γονιδίου *SHANK3* έχουν ανιχνευτεί σε σχιζοφρενείς ασθενείς. Η δυσερμηνεύσιμη μετάλλαξη R1117X, οδηγεί σε αδυναμία σύνδεσης της *SHANK3* με τη μετασυναπτική πρωτεΐνη Homer. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο πρωτεϊνών ίσως είναι σημαντική για τη μετασυναπτική γλουταμινεργική σηματοδότηση και πιθανόν σχετίζεται με τη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας<sup>106</sup>. Τέλος, *knockout* ποντίκια για το *SHANK3* έχουν αυτοτραυματική και αγχωτική συμπεριφορά, καθώς και δυσκολίες στη κοινωνική αλληλεπίδραση, συμπτώματα που ομοιάζουν με αυτά της σχιζοφρένειας<sup>107</sup>. Ακόμα θα ήθελα να αναφερθώ στην οικογένεια των μετασυναπτικών πρωτεϊνών Homer, οι οποίες λειτουργούν ως διαμεσολαβητές μεταξύ των μεταβοτροπικών γλουταμινικών υποδοχέων τύπου I και των υποδοχέων NMDA. Συμμετέχουν σε πολλές βιολογικές διαδικασίες όπως είναι η μετάδοση του γλουταμινεργικού σήματος, η ρύθμιση των επιπέδων του ενδοκυττάριου Ca, αλλά και η αλληλεπίδραση μεταξύ των διάφορων νευροδιαβιβαστικών σηματοδοτικών μονοπατιών. Σε αρκετές μελέτες έχει παρατηρηθεί πιθανή εμπλοκή των πρωτεϊνών αυτής της οικογένειας στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Ένας πολυμορφισμός στη 5' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου *Homer1* έχει συσχετιστεί με ψυχωσικά συμπτώματα σε ασθενείς με νόσο Parkinson<sup>108</sup>. Επιπλέον SNPs πολυμορφισμοί στο ίδιο γονίδιο έχουν συσχετιστεί με συγκεκριμένες βαθμολογίες στη κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου, που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων σε σχιζοφρενικούς ασθενείς. Αυτά τα SNPs έχουν συσχετιστεί επίσης με βελτίωση της βαθμολογίας μετά από αντιψυχωσική θεραπεία<sup>109</sup>.

## 2.2 Υποδοχείς ντοπαμίνης D (DRD:Dopamine receptor D)

Από τα πρώτα γονίδια που μελετήθηκαν για τη πιθανή συμβολή τους στην εμφάνιση της διαταραχής ήταν αυτά των υποδοχέων της ντοπαμίνης (DA), εξαιτίας του μηχανισμού δράσης και της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών φαρμάκων (πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα ανταγωνίζονται τη δράση της ντοπαμίνης). Γενικά, οι νευροδιαβιβαστές και οι υποδοχείς τους εμφανίζονται νωρίς κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του νευρικού συστήματος και πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευραξόνων, τη κινητικότητα του αυξητικού κώνου, την επιλογή κυττάρων στόχων και τη συναπτογένεση. In vivo μελέτες έχουν δείξει ότι διαταραχές στην έκφραση μορίων που συμμετέχουν στα σηματοδοτικά μονοπάτια των νευροδιαβιβαστών, κατά την εμβρυική ζωή, μπορεί να οδηγήσουν σε ανώμαλη ανάπτυξη των νευρώνων και των συνάψεων<sup>110</sup>.

Η ντοπαμίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που ελέγχει πολλές φυσιολογικές διαδικασίες του οργανισμού. Ασκει τη δράση της μέσω σύνδεσης με ειδικούς υποδοχείς. Υπάρχουν δύο οικογένειες υποδοχέων ντοπαμίνης D: οι D1 και D2. Η οικογένεια των υποδοχέων ντοπαμίνης D1 περιλαμβάνει τους υποδοχείς DRD1 και DRD5, ενώ η οικογένεια των υποδοχέων D2 περιλαμβάνει τους DRD2, DRD3 και DRD4 υποδοχείς. Η ενεργοποίηση των D1 υποδοχέων οδηγεί σε ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, αύξηση του cAMP και του ενδοκυττάρου  $Ca^{2+}$ . Αντίθετα, η ενεργοποίηση των υποδοχέων D2 αναστέλει τη παραγωγή του cAMP<sup>111</sup>. Το γονίδιο που κωδικοποιεί τον DRD2 υποδοχέα ήταν από τα πρώτα που μελετήθηκαν λόγω της υψηλής συγγένειας σύνδεσης των αντιψυχωσικών φαρμάκων με το συγκεκριμένο υποδοχέα. Αυτές οι μελέτες όμως δεν έδειξαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στους πολυμορφισμούς του συγκεκριμένου γονιδίου και στη σχιζοφρένεια. Το γονίδιο του DRD3 υποδοχέα εκφράζεται κυρίως στα βασικά γάγγλια και πολυμορφισμοί του έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή. Το γονίδιο *DRD4* μελετήθηκε επίσης ως πιθανό υποψήφιο για την εμφάνιση σχιζοφρένειας, εξαιτίας της υψηλής έκφρασής του στο προμετωπιαίο φλοιό και της μεγάλης συγγένειας σύνδεσης της κλοζαπίνης (αντιψυχωσικό φάρμακο) με τον υποδοχέα DRD4. Μελέτες πασχόντων- μαρτύρων που έγιναν στην Κίνα, εστίασαν σε ένα



πολυμορφισμό στο τρίτο εξώνιο του γονιδίου και συγκεκριμένα σε μια επαναλαμβανόμενη αλληλουχία νουκλεοτιδίων μήκους 48 bp. Ειδικότερα, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2001 και περιελάμβανε 510 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 171 μάρτυρες, βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο πολυμορφισμό και τη σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα, τέσσερις επαναλήψεις της αλληλουχίας βρέθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής. Παρόλα αυτά, η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από μεταγενέστερες μελέτες με μικρότερα δείγματα πασχόντων και μαρτύρων. Τέλος, δύο SNPs πολυμορφισμοί στο γονίδιο του υποδοχέα DRD1 έχουν συσχετιστεί με τη διαταραχή<sup>112</sup>.

### 3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ MIRNAS

Τα miRNAs ανήκουν στα μικρά μη κωδικά μόρια RNA και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Το μήκος τους κυμαίνεται μεταξύ 20 και 23 νουκλεοτιδίων. Διαταραχές στην παραγωγή των miRNAs μπορεί να μεταβάλλουν την έκφραση πολλών γονιδίων- στόχων και να επηρεάσουν τις αναπτυξιακές διαδικασίες των κυττάρων. Περίπου 70% των γνωστών miRNAs εκφράζονται στο νευρικό σύστημα<sup>113</sup>. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται η σημασία των μορίων αυτών στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση των νευρώνων. Επίσης, έχει αποδειχθεί η συμβολή τους στην ανάπτυξη, ωρίμανση και πλαστικότητα των συνάψεων. Οι δενδρίτες αποτελούν αποφυάδες των νευρώνων και σχηματίζουν το μετασυναπτικό άκρο της σύναψης. Είναι γνωστό ότι τα δομικά χαρακτηριστικά τους αντανακλούν το βαθμό ωρίμανσης του εγκεφάλου. Αλλαγές στη πυκνότητα των δενδριτών έχουν αναφερθεί σε πολλές νευροψυχιατρικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός. Είναι ενδιαφέρον ότι στη σχιζοφρένεια υπάρχει απώλεια των δενδριτών, ενώ στις ΔΦΑ παρατηρείται αύξηση του αριθμού τους. Πολλά miRNAs όπως το MiR-132, MiR-138 και MiR-137 ρυθμίζουν, σύμφωνα με μελέτες, τη μορφολογία των δενδριτών<sup>114</sup>.

Τα άτομα που πάσχουν από σύνδρομο Di George, το οποίο χαρακτηρίζεται από έλλειμμα στη χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2, που επηρεάζει το γονίδιο Dgcr8, έχουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Έλλειμμα στο γονίδιο Dgcr8 οδηγεί σε μειωμένη βιογένεση αρκετών

miRNAs<sup>114</sup>. Τα miR-132 και miR-212 συμβάλλουν στη πλαστικότητα των συνάψεων και την ωρίμανση των νευρώνων. Τα miR-132 και miR-212, είναι δύο καλά μελετημένα μόρια miRNA, της ίδιας οικογένειας που παρουσιάζουν ομοιότητες στην αλληλουχία τους και κωδικοποιούνται από την ίδια περιοχή του γονιδιώματος. Το MiR-132 εκφράζεται στα κύτταρα του νευρικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Διαταραχές στη παραγωγή του έχουν συσχετιστεί με αρκετές νευρολογικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια, η νόσος Alzheimer και το Parkinson<sup>111</sup>. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το miR-132 συμβάλλει στην αύξηση του αριθμού των δενδριτών και στο σχηματισμό των συνάψεων. In vivo αναστολή της λειτουργίας του miR-132, οδηγεί σε μειωμένο αριθμό μορφολογικά ανώριμων δενδριτών. Αντίθετα, in vivo αύξηση της παραγωγής του miR-132, προάγει την ωρίμανση των δενδριτών<sup>115</sup>. Ένα άλλο μόριο miRNA που έχει συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια είναι το miR-195, η παραγωγή του οποίου φαίνεται ότι είναι αυξημένη σε άτομα που έχουν τη νόσο. Το συγκεκριμένο μόριο είναι γνωστό ότι ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια<sup>116</sup>. Ακόμη μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (SNP) εντός των γονιδίων που κωδικοποιούν τα miR-206 και miR-198, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής<sup>117</sup>. επιπλέον, σύμφωνα με μία μεγάλη μελέτη ανάλυσης για όλο το γονιδίωμα (GWAS: Genome Wide Association Study), που πραγματοποιήθηκε το 2011 και περιελάμβανε συνολικά 17836 σχιζοφρενείς και 33836 μάρτυρες, ένας πολυμορφισμός SNP εντός του γονιδίου *miR-137* φάνηκε ότι συνδέεται στενά με τη διαταραχή. Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι γενετικοί τόποι που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια περιέχουν γονίδια στόχους του miR-137<sup>118</sup>.

#### **4. ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ**

Η Νευρεγουλίνη 1 (NRG1) είναι αυξητικός παράγοντας, που θεωρείται ότι συμβάλλει στην εμφάνιση σχιζοφρένειας. Κωδικοποιείται από το γονίδιο *NRG1*, το οποίο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 8p12-21. Ο συγκεκριμένος γενετικός τόπος έχει συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια σε διάφορες μελέτες. Η μετανάστευση των προδρομικών

νευρωνικών κυττάρων κατά μήκος των ικριωμάτων των ακτινωτών γλοιακών ινών είναι ένα πολύ σημαντικό βήμα για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος. Συνεπώς η αλληλεπίδραση μεταξύ των αναπτυσσόμενων νευρώνων και των ακτινωτών γλοιακών ινών είναι κριτικής σημασίας για την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας. Οι νευρώνες που παράγουν πρωτεΐνες NRG1 μπορούν να ενεργοποιήσουν ειδικούς υποδοχείς με δραστηριότητα κινάσης τυροσίνης στη μεμβράνη των ακτινωτών γλοιακών ινών, οι οποίες με τη σειρά τους προάγουν τη κυτταρική μετανάστευση και διαφοροποίηση των νευρώνων<sup>119</sup>. Θεωρείται ότι η πρωτεΐνη NRG1 συμβάλλει στην διασύνδεση και επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων του νευρικού συστήματος αλλά και στη ρύθμιση της έκφρασης και λειτουργίας των γλουταμινεργικών NMDA υποδοχέων<sup>120</sup>.

Άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια σε πολλές μελέτες είναι αυτά του α7 νευρωνικού υποδοχέα της νικοτινικής ακετυλοχολίνης (*CHRNA7*) και της *δυσμπιντίνης*. Πολυμορφισμοί που οδηγούν σε μειωμένη ενεργότητα του υποκινητή του γονιδίου *CHRNA7* έχουν συσχετιστεί με σχιζοφρένεια<sup>121</sup>. Η *δυσμπιντίνη* κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6p23.3. Ο συγκεκριμένος γενετικός τόπος έχει συνδεθεί με την εμφάνιση της διαταραχής. Η πρωτεΐνη αυτή συμβάλλει στον έλεγχο της προσυναπτικής γλουταμινεργικής μεταβίβασης και δραστηριότητας. Διάφοροι πολυμορφισμοί του γονιδίου έχουν διαφορετική επίδραση στην επεξεργασία των πληροφοριών στο προμετωπιαίο και κροταφικό λοβό.

Συμπερασματικά βλέπουμε ότι τα σημαντικότερα γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια επηρεάζουν την ανάπτυξη και δικτύωση των νευρώνων, ενώ ταυτόχρονα ελέγχουν με έμμεσο τρόπο τη γλουταμινική νευροδιαβίβαση.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ο Αυτισμός και η Σχιζοφρένεια είναι δύο διαφορετικά νοσήματα. Και στις δύο περιπτώσεις όμως παρατηρούνται αλλαγές στις νευροαναπτυξιακές διαδικασίες και στη συνδεσιμότητα των νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο. Στοιχεία μελετών δείχνουν ότι γονίδια που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των διαταραχών διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των συνάψεων και των νευρώνων και ελέγχουν σημαντικά νευροδιαβιβαστικά μονοπάτια.

Όσον αφορά στον Αυτισμό, έχει δοθεί ιδιαίτερη σημασία στη μελέτη πρωτεϊνών που εντοπίζονται στις συνάψεις και συμμετέχουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια που ελέγχουν την ωρίμανση και λειτουργία των διεγερτικών και ανασταλτικών συνάψεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι νευρεξίνες είναι πρωτεΐνες της προσυναπτικής μεμβράνης, που συνδέονται με πρωτεΐνες της μετασυναπτικής μεμβράνης και ιδιαίτερα με τις νευρολιγίνες. Οι νευρεξίνες και οι νευρολιγίνες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην νευροδιαβίβαση, ανάπτυξη, διαφοροποίηση και λειτουργία των συνάψεων. Σπάνιες ποικιλομορφίες αριθμού αντιγράφων και σημειακές μεταλλάξεις στα γονίδια των νευρεξινών έχουν συσχετιστεί με τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος. Κάποιες από τις μεταλλάξεις που έχουν περιγραφεί έχουν κληρονομηθεί ενώ άλλες συμβαίνουν de novo. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι πολλές μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν τις νευρεξίνες έχουν κληρονομηθεί από γονείς με φυσιολογικό φαινότυπο. Οι νευρολιγίνες έχουν επίσης συσχετιστεί με τον αυτισμό. Έχει βρεθεί όμως ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια των NLGN έχουν μικρή επίδραση στην εμφάνιση της διαταραχής. Η οικογένεια πρωτεϊνών SHANK περιλαμβάνει μετασυναπτικές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, οι οποίες εντοπίζονται στις διεγερτικές γλουταμινεργικές συνάψεις και έχουν την ικανότητα να συνδέονται με πρωτεϊνικά σύμπλοκα όπως αυτά των NRXN -NLGN, αλλά και πολλές ακόμα διαμεμβρανικές και ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες. Τα μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα που οργανώνονται από τις SHANK πρωτεΐνες συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες της μετασυναπτικής μεμβράνης, όπως η ρύθμιση της μετάδοσης του σήματος και η πλαστικότητα των συνάψεων. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου SHANK3 ήταν οι

πρώτες που συσχετίστηκαν με τη διαταραχή και που έχουν μελετηθεί περισσότερο. Έλλειμμα στη χρωμοσωμική περιοχή 22q13.3, όπου εντοπίζεται το συγκεκριμένο γονίδιο, προκαλεί το σύνδρομο PMS (Phelan-McDermid syndrome), το οποίο σχετίζεται με αναπτυξιακή καθυστέρηση, καθυστέρηση στην γλωσσική ανάπτυξη, αυτιστική συμπεριφορά και νοητική υστέρηση. Επιπλέον, σημειακές μεταλλάξεις, μικροελλείμματα μικροδιπλασιασμοί αλλά και μεταθέσεις με σημείο τομής εντός του γονιδίου SHANK3 έχουν αναγνωριστεί σε περιπτώσεις ασθενών με διαταραχή αυτιστικού φάσματος. Ωστόσο, οι μοριακές διαταραχές του γονιδίου παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία στη φαινοτυπική έκφραση. Επίσης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα των πιθανών παθολογικών μεταλλάξεων του SHANK3 είναι μικρή στον αυτισμό. Οι Συναψίνες είναι προσυναπτικές πρωτεΐνες, που ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών και την ανάπτυξη των νευριτών. Διαταραχές στην έκφρασή τους έχουν συσχετιστεί με αυτισμό και επιληψία.

Οι νευροδιαβιβαστές και οι υποδοχείς τους είναι γνωστό ότι εμφανίζονται νωρίς κατά τη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος και παίζουν σημαντικό ρόλο στη συναπτογένεση. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής των διεγερτικών συνάψεων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο ρόλος του στη διαφοροποίηση, μετανάστευση και επιβίωση των νευρώνων στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο είναι σημαντικός. Έχει βρεθεί ότι υπάρχει συσχέτιση αυτισμού με παθολογικά αυξημένη γλουταμινεργική δραστηριότητα. Οι αυτιστικοί έχουν αυξημένη πιθανότητα να εμφανίσουν επιληψία ενώ υπάρχει μια θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του γλουταμινικού οξέος στο πλάσμα και στη βαρύτητα του αυτισμού. Τέλος, το GABA είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής των ανασταλτικών συνάψεων. Διαταραχές στην έκφραση των υποδοχέων του έχουν συσχετιστεί με αυτισμό.

Η σχιζοφρένεια είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από έντονη αλλοίωση πραγματικότητας και διαταραχές στην αντίληψη και τη σκέψη. Είναι μια σοβαρή ψυχιατρική διαταραχή, μια μορφή ψύχωσης. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης πολλών φαρμάκων έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη μελέτη των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Από τα πρώτα στοιχεία σύνδεσης του γλουταμινεργικού συστήματος με τη σχιζοφρένεια ήταν η ανίχνευση σημαντικά μειωμένων επιπέδων γλουταμινικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό σχιζοφρενών. Επιπλέον, η χρήση ανταγωνιστών NMDA

γλουταμινικών υποδοχέων, όπως η φαινκυκλιδίνη και η κεταμίνη έχει βρεθεί ότι μπορεί προκαλέσει ψυχωσικά συμπτώματα σε υγιείς ή να επιδεινώσει τα συμπτώματα σχιζοφρενών. Ακόμη, η πυκνότητα των υπομονάδων των NMDA υποδοχέων φαίνεται ότι είναι μειωμένη στον εγκέφαλο σχιζοφρενών. Εκτός από το γλουταμινικό και τους υποδοχείς του, ενδιαφέρον παρουσιάζουν και άλλες μετασυναπτικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τη μετάδοση του γλουταμινεργικού σήματος όπως η PSD-95, οι Shank και Homer. Μελέτες σε σχιζοφρενείς έχουν δείξει ότι η έκφραση της PSD-95 σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου διαφέρει σε σχέση με φυσιολογικά άτομα, ενώ μπορεί να αλλάξει μετά από χρόνια αντιψυχωσική θεραπεία με ανταγωνιστές ντοπαμίνης. Οι Shank πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού έχουν επίσης συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με τη σχιζοφρένεια αλλά και άλλες σοβαρές καταστάσεις με υψηλή γενετική συνιστώσα και διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών.

Πολλά αντιψυχωσικά φάρμακα ανταγωνίζονται τους ντοπαμινικούς υποδοχείς. Για το λόγο αυτό, από τα πρώτα γονίδια που μελετήθηκαν για τη πιθανή συμβολή τους στην εμφάνιση της διαταραχής ήταν αυτά των υποδοχέων της ντοπαμίνης. Ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στους DRD2 και DRD4, λόγω της υψηλής συγγένειας σύνδεσης με αντιψυχωσικά φάρμακα. Πολυμορφισμοί αυτών των γονιδίων έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας.

Τα miRNAs είναι μικρά μη κωδικά μόρια RNA και ρυθμίζουν τη γονιδιακή έκφραση. Διαταραχές στην παραγωγή των miRNAs μπορεί να μεταβάλλουν την έκφραση πολλών γονιδίων- στόχων και να επηρεάσουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των νευρώνων. Επίσης, έχει αποδειχθεί η συμβολή των μορίων αυτών στην ανάπτυξη, ωρίμανση και πλαστικότητα των συνάψεων. Οι δενδρίτες αποτελούν αποφυάδες των νευρώνων και σχηματίζουν το μετασυναπτικό άκρο της σύναψης. Έχει παρατηρηθεί ότι στη σχιζοφρένεια υπάρχει απώλεια των δενδριτών, ενώ στις ΔΦΑ παρατηρείται αύξηση του αριθμού τους. Πολλά miRNAs ρυθμίζουν, σύμφωνα με μελέτες, τη μορφολογία των δενδριτών. Ακόμα, άτομα που πάσχουν από σύνδρομο Di George, το οποίο χαρακτηρίζεται από έλλειμμα στη χρωμοσωμική περιοχή 22q11.2, που επηρεάζει το γονίδιο Dgcr8, έχουν 30 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Έλλειμμα στο γονίδιο Dgcr8 οδηγεί σε μειωμένη βιογένεση αρκετών miRNAs. Τέλος, μεταβολές στην έκφραση και πολυμορφισμοί συγκεκριμένων miRNAs έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας. Για παράδειγμα σε μεγάλη μελέτη ανάλυσης για όλο το

γονιδίωμα (GWAS: Genome Wide Association Study) , που πραγματοποιήθηκε το 2011 ένας πολυμορφισμός SNP εντός του γονιδίου miR-137 φάνηκε ότι συνδέεται στενά με τη διαταραχή.

Τέλος, γονίδια που έχουν συσχετιστεί με τη σχιζοφρένεια επηρεάζουν την ανάπτυξη και δικτύωση των νευρώνων, ενώ ταυτόχρονα ελέγχουν με έμμεσο τρόπο τη γλουταμινική νευροδιαβίβαση. Οι γενετικοί τόποι 8p12-21 και 6p23.3, όπου εντοπίζονται τα γονίδια της νευρεγουλίνης 1 και της δυσμπιντίνης αντίστοιχα, έχουν συσχετιστεί σε πολλές μελέτες με τη σχιζοφρένεια.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- <sup>1</sup> Γενά Α., Καλογεροπούλου Ε., Μαυροπούλου Σ., Νικολάου Α., Νοτάς Σ., & Παπαγεωργίου Β. (2006). Το φάσμα του αυτισμού, συνεργασία-σύγκλιση οικογένειας & επαγγελματιών. Τρίκαλα: εκδ. Έλλα
- <sup>2</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing ; 2013
- <sup>3</sup> Δροσίνου-Κορέα Μ. Μελέτη πάνω στον αυτισμό.. Επιθεώρηση Επιστημονικών και Εκπαιδευτικών Θεμάτων.2000;4: 83-105
- <sup>4</sup> Καραντάνος Γ. (1984). Νηπιακός Αυτισμός: Δεδομένα, Σύγχρονες ταξινομήσεις και Μελέτη νευροχημικών παραμέτρων. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ).
- <sup>5</sup> World Health Organization. International statistical classification of Diseases and Related Health Problems. 10<sup>th</sup> revision, 2<sup>nd</sup> edition 3 vols. World Health Organization; Geneva: 1992
- <sup>6</sup> American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders ( 4<sup>th</sup> ed). Washington: American Psychiatric Publishing; 2000
- <sup>7</sup> Volkmar, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, Freeman BJ, Cicchetti DV, Rutter M, Kline W. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. American Journal of Psychiatry. 1994; 151:1361–7.
- <sup>8</sup> Volkmar, Klin A, Siegel B, Szatmari P, Lord C, Campbell M, Freeman BJ, Cicchetti DV, Rutter M, Kline W. Field trial for autistic disorder in DSM-IV. American Journal of Psychiatry. 1994; 151:1361–7.
- <sup>9</sup> Καμπούρογλου Μ.& Παπαντωνίου Μ., (2003). Ανάπτυξη και Διαταραχές επικοινωνίας και λόγου στον αυτισμό. Ίδρυμα για το παιδί «Η Παμμακάριστος». ([http://www.epsyme.gr/admin/files/2\\_Epikoinonia\\_Epimorfosi.pdf](http://www.epsyme.gr/admin/files/2_Epikoinonia_Epimorfosi.pdf))



- <sup>10</sup> McPartland J., Volkmar R. Autism and related disorders. In: Michael J. Aminoff, François Boller and Dick F. Swaab( editors). Handbook of clinical neurology. Volume106: Neurobiology of Psychiatric Disorders. Philadelphia: Elsevier B.V; 2012; 407-418.
- <sup>11</sup> Terzi A., Marinis T., Francis K., Kotsopoulou A. Grammatical abilities of Greek-speaking children with autism. *Language Acquisition*. 2013; 21: 4-44
- <sup>12</sup> Iarocci G., Mc Donalds J. Sensory integration and the perpetual experience of persons with autism. *J Autism and development disorders* 2005; 36:77-90
- <sup>13</sup> Ozzonoff O., Rogers S. Annotation: what do we know about sensory dysfunction in autism. A critical review of the empirical evidence. *J Child psychology and psychiatry*. 2005;46:1255-1268
- <sup>14</sup> Bogdashina O. Sensory perceptual issues in autism and Asperger syndrome. London: Jessica Kingsley Publishers; 2003
- <sup>15</sup> Hermelin B. Bright splinters of the mind: a personal story of research with autistic savants .United Kingdom: Jessica Kingsley Publishers; 2001
- <sup>16</sup> Treffect D. A. The savant syndrome an extraordinary condition. A synopsis, past, present, future. In F Happe, U. Frith (editors). *Autism and Talent*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p.1-12
- <sup>17</sup> Δροσίνου-Κορέα Μ. Μελέτη πάνω στον αυτισμό. Γλασκώβη. Επιθεώρηση Επιστημονικών και Εκπαιδευτικών Θεμάτων. 2000 ;4: 83-105
- <sup>18</sup> Lotter V. Epidemiology of autistic conditions in young children. *J. Social Psychiatry*. 1966;1(3):124-137
- <sup>19</sup> Fonbonne E. Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders.*J. Clinical Psychiatry*. 2005; 66 (10):38
- <sup>20</sup> Kogan MD, Blumberq SG, Schieve LA, Boyle CA, Perrin JM, Ghandour RM, Singh GK, Strickland BB, Trevathan E, van Dyck PC. Prevalence of parent -

reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in US 2007. J. Pediatrics 2009;124(5):1395-1403

- <sup>21</sup> Νότας Σ. Το φάσμα του αυτισμού. Διάχυτες αναπτυξιακές διαταραχές. Ένας οδηγός για την οικογένεια. Υπουργείο Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων/Διεύθυνση Ειδικής Αγωγής.
- <sup>22</sup> King B, Hollander E, Sikich L, Mc Cracken J, Scahill L, Bregman J, Donnelly C, Anagnostou E, Dukes K, Sullivan L, Hirtz D, Wagner A, Ritz L. STAART Psychopharmacology Network. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. Archives of General Psychiatry.2009; 66 (6): 583-590
- <sup>23</sup> McPartland J, Volkmar F. Autism and related disorders. In: Michael J. Aminoff, François Boller and Dick F. Swaab( editors). Handbook of clinical neurology. Volume106: Neurobiology of Psychiatric Disorders. Philadelphia: Elsevier B.V; 2012. P. 407-418.
- <sup>24</sup> Βαλαμουτοπούλου Χρ. & Κουτελέκος Ι. Το σύνδρομο Asperger στα παιδιά. Το βήμα του Ασκληπιού.2009; 8:79-89
- <sup>25</sup> Fattig M. (2007). Famous People with Apergers Syndrome. ([http://www.disabled-world.com/artman/publish/article\\_2086.shtml](http://www.disabled-world.com/artman/publish/article_2086.shtml))
- <sup>26</sup> Fombonne E. & Tidmarsh L. Epidemiologic data on Asperger disorder. Child and Adolescent psychiatric Clinics. 2003 ; 12 : 15-21
- <sup>27</sup> Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. Current Opinion in Neurology. 2010; 23(2):103-10.
- <sup>28</sup> Veenstra- VanDerWeele J, Cook EH. Genetics of Childhood Disorders. Autism, part 5: genetics of Autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:116-118

- <sup>29</sup> Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews. Genetics*. 2008; 9(5):341-55
- <sup>30</sup> Chess S, Fernandez P, Korn S. Behavioral consequences of congenital rubella. *J Pediatrics*. 1978; 93(4):699-703
- <sup>31</sup> Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Croog VJ. Linking etiologies in humans and animal models: studies of autism. *Reproductive Toxicology*. 1997; 11(2-3):417-22
- <sup>32</sup> Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Current Opinion in Neurobiology*. 2009; 119(2):231-4
- <sup>33</sup> Belmonte MK, Bourgeron T. Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nature Neuroscience*. 2006; 9(10):1221-5
- <sup>34</sup> Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *The journal of Clinical Investigation*. 2009; 119(4):747-5
- <sup>35</sup> Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology*. 1997; 387(2):167-78
- <sup>36</sup> Jianling C., Shunying Y, Yingmei F, Xiaohong L, Synaptic Proteins and receptors defects in autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014;8: 276
- <sup>37</sup> Carsten R, Fabian R, Marcus M. Neurexins. *Genome Biology*. 2013; 14(9): 213
- <sup>38</sup> Krueger DD, Tuffy LP, Papadopoulos T, Brose N. The role of neurexins and neuroligins in the formation, maturation, and function of vertebrate synapses. *Current opinion in Neurobiology*. 2012 ; 22(3):412-22
- <sup>39</sup> Tabuchi K, Südhof TC. Structure and evolution of neurexin genes: insight into the mechanism of alternative splicing. *Genomics*. 2002; 79(6):849-59

- <sup>40</sup> Friedman J., Baross A., Delancy A, Oligonucleotide microarrays analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *American Journal of Human Genetics*. 2009;79: 500 – 513
- <sup>41</sup> Bourgeron T. Cell adhesion molecules in synaptopathies. In: Hortsch M., Umemon H. *The sticky synapse. Cell adhesion molecules and their role in synapse formation and maintenance*. Springer; 2009. 141- 155
- <sup>42</sup> Kim AG., Kishikawa S., Higgins AW., Disruption of neurexin associated with ASD . *American Journal of Genetics*. 2008; 82:199-207
- <sup>43</sup> Gauthier J, Siddiqui TJ, Huashan P, Yokomaku D, Hamdan FF, Champagne N, Lapointe M, Spiegelman D, Noreau A, Lafrenière RG, Fathalli F, Joober R, Krebs MO, DeLisi LE, Mottron L, Fombonne E, Michaud JL, Drapeau P, Carbonetto S, Craig AM, Rouleau GA. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Human Genetics*. 2011; 130(4):563-73
- <sup>44</sup> Vaags AK, Lionel AC, Sato D, Goodenberger M, Stein QP, Curran S, Ogilvie C, Ahn JW, Drmic I, Senman L, Chrysler C, Thompson A, Russell C, Prasad A, Walker S, Pinto D, Marshall CR, Stavropoulos DJ, Zwaigenbaum L, Fernandez BA, Fombonne E, Bolton PF, Collier DA, Hodge JC, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW. Rare deletions at the neurexin 3 locus in autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*. 2012; 90(1):133-41.
- <sup>45</sup> Wikipedia, νευρολιγίνες
- <sup>46</sup> Missler, M., Zhang, W., Rohlmann, A., Kattenstroth, G., Hammer, R. E., Gottmann, K. Alpha-neurexins couple Ca<sup>2+</sup> channels to synaptic vesicle exocytosis. *Nature* 2003; 423: 939–948.
- <sup>47</sup> Dean C., Dresbach, T. Neuroligins and neurexins: linking cell adhesion, synapse formation and cognitive function. *Trends in Neuroscience*. 2006; 29: 21–29.
- <sup>48</sup> Laumonnier, F., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M., Blanc, R., David, A., Moizard, M. P X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the

- NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *American Journal of Human Genetics*. 2004; 74: 552–557
- <sup>49</sup> Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*. 2003 ; 34: 27–29.
- <sup>50</sup> Craig AM, Kang Y. Neurexin-neuroligin signaling in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology*.2007; 17(1):43-52.
- <sup>51</sup> Gauthier J, Bonnel A, St-Onge J, Karemera L, Laurent S, Mottron L, Fombonne E, Joober R, Rouleau GA. NLGN3/NLGN4 gene mutations are not responsible for autism in the Quebec population. *American Journal of Medical Genetics Neuropsychiatric Genetics*. 2005; 132:74–75
- <sup>52</sup> Leblond C, Nava C., Polge A., Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. *Plos Genetics*. 2014; 10 (9)
- <sup>53</sup> Sheng B, Kim, E. The Shank family of scaffold proteins. *Journal of Cell Science*. 2000; 113 (11): 1851-1856
- <sup>54</sup> Jiang Y., Ehlers M. Modeling Autism by *SHANK* Gene Mutations in Mice. *Neuron*. 2013; 78 (1):8-27
- <sup>55</sup> Denayer A., Van Esch H., de Ravel T., Frijns J, Van Buggenhout G., Vogels A., Devriendt K., Geutjens J., Thiry P, Swillen A. Neuropsychopathology in 7 patients with the 22q13 deletion syndrome: presence of bipolar disorder and progressive loss of skills. *Molecular syndromology*. 2012;3 : 14-20
- <sup>56</sup> Dhar S., Gaudio D., German J.R., Peters S, Ou Z., Bader P, Berg J., Blazo M., Brown C, Graham B. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *American Journal of Medical Genetics*. 2010; 152A: 573-581

- <sup>57</sup> Hamdan F, Gauthier J., Araki Y., Lin D.T, Yoshizawa Y., Higashi K., Park A.R., Spiegelman D., Dobrzeniecka S., Piton A. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *American Journal of Human Genetics*. 2011; 88: 306-316
- <sup>58</sup> Gauthier J., Spiegelman D., Piton A., Lafrenière R.G, Laurent S., Novel de novo SHANK3 mutation in autistic patients. *American Journal of medical genetics*. 2009; 150B: 421-4.
- <sup>59</sup> Durand C.M., Betancur C., Boeckers T., MBoeckmann. J, Chaste P., Fauchereau F., Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics* 2007; 39 : 25-27
- <sup>60</sup> Bonaglia C., Giorda R, Beri S, De Agostini C, Novara F, Fichera M, Grillo L., Galesi O, Vetro A., Ciccone R. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *Plos Genetics*. 2011; 7: e1002173
- <sup>61</sup> Moessner R., Marshall C. R., Sutcliffe J. S., Skaug J., Pinto D., Vincent J. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*. 2007; 81: 1289–1297
- <sup>62</sup> Moessner R, Marshall C.R., Sutcliffe J.S, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B., Roberts W, Szatmari P., Scherer S. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*. 2007; 81: 1289-1297
- <sup>63</sup> Berkel S, Marshall C, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, Endris V, Roberts W, Szatmari P., Pinto D. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nature genetics*. 2010; 42: 489-491.
- <sup>64</sup> Sato D, Lionel A, Leblond C, Prasad A, Pinto D, Walker S, O'Connor I, Russell C, Drmic I, Hamdan F. SHANK1 deletions in males with autism spectrum disorder. *American Journal of Human Genetics*. 2012; 90: 879-887

- <sup>65</sup> Evergren E, Benfenati F, Shupliakov O., The synapsin cycle: a view from the synaptic endocytic zone. *Journal Neuroscience Research*. 2007; 85 (12): 2648–56.
- <sup>66</sup> Rosahl TW, Geppert M, Spillane D, Herz J, Hammer RE, Malenka RC, Sudhof TC., Short-term synaptic plasticity is altered in mice lacking synapsin I. *Cell*. 1993; 75 (4): 661–670
- <sup>67</sup> Fassio A., Patry L., Congia S., Onofri F., Piton A., Gauthier J. SYN1 loss-of-function mutations in autism and partial epilepsy cause impaired synaptic function. *Human Molecular Genetics*. 2011; 20: 2297–2307.
- <sup>68</sup> Corradi A., Fadda M., Piton A., Patry L., Marte A., Rossi P., SYN2 is an autism predisposing gene: loss-of-function mutations alter synaptic vesicle cycling and axon outgrowth. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23: 90–103.
- <sup>69</sup> Lionel, A. C., Vaags, A. K., Sato, D., Gazzellone, M. J., Mitchell, E. B., Chen, H. Y. Rare exonic deletions implicate the synaptic organizer Gephyrin (GPHN) in risk for autism, schizophrenia and seizures. *Human Molecular Genetics*. 2013; 22: 2055–2066.
- <sup>70</sup> Redies, C., Hertel, N., Hübner, C. A. Cadherins and neuropsychiatric disorders. *Brain Research*. 2012; 1470: 130–144
- <sup>71</sup> Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J. T., Abrahams, B. S. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature* . 2009;459: 528–533
- <sup>72</sup> Betancur, C., Sakurai, T., and Buxbaum, J. D. The emerging role of synaptic cell-adhesion pathways in the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Trends Neuroscience*. 2009;32: 402–412.
- <sup>73</sup> Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels.. *Pharmacological Reviews*. 1999;51(1):7-61.

- <sup>74</sup> Fagni L, Ango F, Perroy J. Identification and functional roles of metabotropic glutamate receptor-interacting proteins. *Seminars in cell and developmental Biology*. 2004 ; 15(3):289-98.
- <sup>75</sup> Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*. 2002 ;1(6):352-8.
- <sup>76</sup> Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara G, Matsuzaki H, Minabe Y, Sugiyama T, Kawai M, Iyo M, Takei N, Mori N. Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2006;30(8):1472-7.
- <sup>77</sup> Yoo H. , Cho I. , Park M., Yang S. , Kim S. Family based association of GRIN2A and GRIN2B with Korean autism spectrum disorders. *Neuroscience Letters*. 2012;512: 89–93
- <sup>78</sup> Cartmell J, Schoepp DD. Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochemistry*. 2000 ; 75(3):889-907.
- <sup>79</sup> Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Molecular Psychiatry*. 2002;7(3):302-10.
- <sup>80</sup> Benari Y. Neuroarchaeology: presymptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends in Neuroscience*. 2008;31(12):626-36
- <sup>81</sup> Martin E. R., Menold M., Wolpert M., Bass P., Donnelly L., Ravan A. Analysis of linkage disequilibrium in gamma-aminobutyric acid receptor subunit genes in autistic disorder. *American journal of Medical Genetics*. 2000; 96:43–48.
- <sup>82</sup> Nakatani J., Tamada K., Hatanaka F., Ise S., Ohta H., Inoue K. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* (2009); 137:1235–1246



- <sup>83</sup> Fatemi S, Folsom T. , Reutiman T.,Thuras P. Expression of GABA(B) receptors is altered in brains of subjects with autism. *Cerebellum* 2009;8,:64–69.
- <sup>84</sup> Erickson C. , Veenstra-Vanderweele J. , Melmed R. , McCracken J. , Ginsberg L. , Sikich L. STX209 (arbaclofen) for autism spectrum disorders: an 8-week open-label study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014; 44: 958–964.
- <sup>85</sup> Fatemi S, Halt A, Stary J, Kanodia R, Schulz S, Realmuto R. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biological Psychiatry*. 2002;52(8):805-10.
- <sup>86</sup> Messias E, Che C, Eaton W. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Findings and Myths. *Psychiatr Clin North Am*. Author manuscript. 2007 ; 30(3): 323–338.
- <sup>87</sup> Aleman A, Kahn RS, Selten JP. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60 (6):565-71
- <sup>88</sup> Gottesman,I. *Schizophrenia Genesis: The Origin of Madness*. New York: Freeman;1991
- <sup>89</sup> Tsuang M., Stone W., Faraone S. Genes, environment and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2001; 178 (40): 18-24
- <sup>90</sup> Kaplan και Sadocs, Γενική επιμελεια ελληνικής έκδοσης Σαλδάτος. Εγχειρίδιο Κλινικής Ψυχιατρικής. Εκδόσεις Παρισιάνου. Αθήνα 2004
- <sup>91</sup> Ευθυμίου Κ. Εφαρμογή συμπεριφοριστικής/ γνωσιακής ψυχοθεραπείας στη σχιζοφρένεια. Εκδόσεις του Ινστιτούτου Έρευνας και Θεραπείας Συμπεριφοράς; 2002
- <sup>92</sup> Tsuang M., Faraone S. The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 1995; 17:161 -175.
- <sup>93</sup> Bogerts B. Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1993;19:431 -445

- <sup>94</sup> Anson L , Chen P , Wyllie D , Colquhoun D, Schoepfer R. Identification of amino acid residues of the NR2A subunit that control glutamate potency in recombinant NR1/NR2A NMDA receptors. *Neuroscience* 1998; 18 (2):581–9.
- <sup>95</sup> Monaghan D, Jane D. *Pharmacology of NMDA. Receptors*. 2009
- <sup>96</sup> Javitt D, Zukin S, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2012; 38 (5): 958–66
- <sup>97</sup> Benarroch E. Metabotropic glutamate receptors: synaptic modulators and therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology*. 2008; 70 (12):964–8
- <sup>98</sup> Kim J , Kornhuber H , Brand U, Menge H . Effects of chronic amphetamine treatment on the glutamate concentration in cerebrospinal fluid and brain implications for a theory of schizophrenia. *Neuroscience Letters*. 1981;24 (1):93–6.
- <sup>99</sup> Weickert C , Fung S , Catts V , Schofield P , Allen K , Moore L , Newell K , Pellen D, Huang X , Catts S , Weickert T . Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2012; 18: 1185–92.
- <sup>100</sup> Bartolomeis A, Fiore G. Postsynaptic density scaffolding proteins at excitatory synapse and disorders of synaptic plasticity: implications for human behavior pathologies. *International Review of Neurobiology*. 2004 ; 59:221–54.
- <sup>101</sup> Ohnuma T, Kato H, Arai H, Faull R L, McKenna P. Gene expression of PSD95 in prefrontal cortex and hippocampus in schizophrenia. *Neuroreport*. 2000; 11 (14) : 3133 –7.
- <sup>102</sup> Dracheva S, Marras S A, Elhakem S L, Kramer F R, Davis K L, Haroutunian V. N-methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *American J. Psychiatry*. 2001; 158 (9):1400–10.
- <sup>103</sup> Tomasetti C, Dell'Aversano C, Iasevoli F, Marmo F, Bartolomeis A. The acute and chronic effects of combined antipsychotic-mood stabilizing treatment on the

expression of cortical and striatal postsynaptic density genes. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011; 35 (1):184–97.

- <sup>104</sup> Lennertz L, Wagner M, Wolwer W, Schuhmacher A, Frommann I, Berning J, Schulze-Rauschenbach S, Landsberg M W, Steinbrecher A, Alexander M, Franke P E, Pukrop R, Ruhrmann S, Bechdolf A, Gaebel W, Klosterkötter J, Hafner H, Maier W, Mossner R. A promoter variant of SHANK1 affects auditory working memory in schizophrenia patients and in subjects clinically at risk for psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012; 262 (2):117–24.
- <sup>105</sup> Liu J, Ulloa A, Perrone-Bizzozero N, Yeo R, Chen J, Calhoun V D. A pilot study on collective effects of 22q13.1 deletions on gray matter concentration in schizophrenia. *PLoS One*. 2012;7 (12)
- <sup>106</sup> Gauthier J, Champagne N, Lafreniere R G, Xiong L, Spiegelman D, Brustein E, Lapointe M, Peng H, Cote M, Noreau A, Hamdan F F, Addington A M, Rapoport J L, Delisi L E, Krebs M O, Joober R, Fathalli F, Mouaffak F, Haghghi A P, Neri C, Dube M P, Samuels M E, Marineau C, Stone E A, Awadalla P, Barker P A, Carbonetto S, Drapeau P, Rouleau G A, Team S D. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science. U. S. A.* 2010; 107 (17): 7863–8.
- <sup>107</sup> Peca J, Feliciano C, Ting J T, Wang W, Wells M F, Venkatraman T N, Lascola C D, Fu Z, Feng G. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature*. 2011; 472 (7344):437–42.
- <sup>108</sup> De Luca V, Annesi G, De Marco E V, de Bartolomeis A, Nicoletti G, Pugliese P, Muscettola G, Barone P, Quattrone A. HOMER1 promoter analysis in Parkinson's disease: association study with psychotic symptoms. *Neuropsychobiology*. 2009; 59 (4):239–45.
- <sup>109</sup> Spellmann I, Rujescu D, Musil R, Mayr A, Giegling I, Genius J, Zill P, Dehning S, Opgen-Rhein M, Cerovecki A, Hartmann A M, Schafer M, Bondy B, Muller N,

- Moller H J, Riedel M. Homer-1 polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients. *J. Psychiatry Research*. 2011; 45 (2):234–41.
- <sup>110</sup> Spencer GE, Klumperman J, Syed NI. Neurotransmitters and neurodevelopment. Role of dopamine in neurite outgrowth, target selection and specific synapse formation. *Perspectives of Developmental Neurobiology*. 1998;5(4):451-67
- <sup>111</sup> J.Xiao, Ye Li, E. Prandovszky, S. Karuppagounder, C. Conover Talbot, Valina L. Dawson, T. Dawson, R. Yolken. MicroRNA-132 dysregulation in *Toxoplasma gondii* infection has implications for dopamine signaling pathway *Neuroscience*. 2014; 268: 128–138.
- <sup>112</sup> Cui D, Jiang J. Research in China on the molecular genetics of schizophrenia. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2012; 24(4): 187–199.
- <sup>113</sup> Krichevsky A, King K, Donahue C, Khrapko K, Kosik K. A microRNA array reveals extensive regulation of microRNAs during brain development. *RNA*. 2003 ; 9(10):1274-81.
- <sup>114</sup> Mellios N., Sur M. The emerging role of microRNAs in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Frontiers in Psychiatry*. 2012;
- <sup>115</sup> Tognin P., Putignano E., Coatti A., Pizzorusso T. Experience-dependent expression of miR-132 regulates ocular dominance plasticity. *Nature Neuroscience*. 2011; 14:1237–1239.
- <sup>116</sup> Beveridge N., Gardiner E., Carroll A., Tooney P, Cairns M. Schizophrenia is associated with an increase in cortical microRNA biogenesis. *Molecular Psychiatry* 2010; 15: 1176–1189.
- <sup>117</sup> Hansen T., Olsen L., Lindow M., Jakobsen K.D., Ullum H., Jonsen E., Andreassen O.A., Djurovic S., Mell I., Agartz I., Hall H., Timm S., Wang A.G. Werge T. Brain expressed microRNA implicated in schizophrenia etiology. *PLoS ONE*. 2007;

- <sup>118</sup> Ripke S. et al. Schizophrenia Psychiatric Genome- Wide Association Study(GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nature Genetics. 2011; 43: 969–976.
- <sup>119</sup> Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, et al. Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Molecular Psychiatry. 2004; 9: 299-307.
- <sup>120</sup> Yung A. The schizophrenia prodrome: A High Risk concept. Schizophrenia Bulletin. 2003; 29: 859-865
- <sup>121</sup> Chen H., Parker SL.,Matta SG, Sharp BM., Gestational nicotine exposure reduces nicotinic cholinergic receptor expression in dopaminergic brain regions of adolence rats. Europe Journal of neuroscience. 2005; 22(2):380-388

## ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΕΣ

<http://psycosynthesis.blogspot.gr/2008/07/blog-post.html>

<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/basics/symptoms/con-20021077>