

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



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ - ΕΞΕΛΙΞΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ»**

**ΔΗΜΗΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ**

Ψυχίατρος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΤΣΕΖΟΥ ΑΣΠΑΣΙΑ, Καθηγήτρια Ιατρικής Γενετικής ΠΘ (Επιβλέπουσα)

ΤΡΑΧΑΝΑ ΒΑΡΒΑΡΑ, Επίκουρη Καθηγήτρια Κυτταρικής Βιολογίας ΠΘ (Μέλος  
Τριμελούς Επιτροπής)

ΔΗΜΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακολογίας ΠΘ (Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής)

ΛΑΡΙΣΑ, 2018

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



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ»**

**«GENOMICS-THALAMUS DEVELOPMENT AND SCHIZOPHRENIA»**

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Σχιζοφρένεια αποτελεί μία από τις πιο περίπλοκες, ετερογενείς και αινιγματικές ψυχιατρικές νόσους ως προς την αιτιοπαθογένειά της, ωστόσο είναι σαφές ότι παρουσιάζει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο που αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και έχουν ως συνέπεια την εκδήλωση του κλινικού φαινοτύπου. Στην σύγχρονη εποχή της εξέλιξης στην έρευνα της γενετικής και της γονιδιωματικής, οι μελέτες συσχετισμού ολόκληρου του γονιδιώματος έχουν συμβάλει στην αναγνώριση νέων γνωστικών μονοπατιών ως προς την κατανόηση των υποκείμενων βιολογικών μηχανισμών της Σχιζοφρένειας. Μολονότι τα αποτελέσματα των γενετικών μελετών είναι ενθαρρυντικά και ενισχύουν την προσπάθεια ερμηνείας της γενετικής συνιστώσας της νόσου, δεν απαντούν στο ερώτημα περί οικουμενικότητας και επιβίωσης της Σχιζοφρένειας παρά το σαφές βιολογικό της μειονέκτημα για τον άνθρωπο. Στο πλαίσιο αυτό, η εξελικτική υπόθεση για την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας υποστηρίζει ότι η ανάπτυξη του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου και συνεπακόλουθα οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες, η δημιουργικότητα και η γλώσσα είχαν ως «αντίτιμο» την εμφάνιση της αινιγματικής αυτής διαταραχής. Στην εξελικτική αναδιοργάνωση του εγκεφαλικού φλοιού και των υπολοίπων δομών σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο θάλαμος ο οποίος αποτελεί το κέντρο διασύνδεσης σημαντικών φλοιϊκών κυκλωμάτων που έχουν συσχετιστεί με την αιτιοπαθογένεια της Σχιζοφρένειας. Γενετικές ή γονιδιακές διαφοροποιήσεις στο θάλαμο του σύγχρονου ανθρώπου σε σχέση με τους προγόνους του ή άλλα πρωτεύοντα ενδεχόμενα σχετίζονται με την εμφάνιση της διαταραχής.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποσκοπεί στην ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, που αφορά σε μελέτες γενετικών δεικτών της ανθρώπινης εξέλιξης που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και δευτερευόντως με τον θάλαμο. Παρουσιάζεται μια σύνοψη γενετικών ενδείξεων της εμπλοκής του θαλάμου στην παθογένεση της Σχιζοφρένειας, με πιθανές προεκτάσεις ως προς τις εξελικτικές της καταβολές. Η εφαρμογή της γονιδιωματικής για τον εντοπισμό και το χαρακτηρισμό των γονιδίων που εκφράζονται στον θάλαμο θα μπορούσε να είναι μια ερευνητική προσέγγιση για την αποκάλυψη της αινιγματικής προέλευσης της σχιζοφρένειας.

## **ABSTRACT**

Schizophrenia is one of the most complex, heterogeneous and enigmatic disorders in terms of its etiopathology, but it is clear that it has a strong genetic background that interacts with environmental risk factors resulting in the manifestation of the clinical phenotype. In the modern era of evolution in genetics and genomics research, Genomic Wide Association Studies have led to new paths in understanding Schizophrenia's underlying biological mechanisms. Although the results of genetic studies are encouraging and reinforce the attempt to interpret the genetic component of the disease, they do not answer the question of universality and survival of Schizophrenia despite its clear biological disadvantage for human species. In this framework, the evolutionary hypothesis argues that modern human's brain development and consequently higher order cognitive functions, creativity and language, have had as a "by-product" the appearance of this enigmatic disorder. Concerning the reorganization of the cerebral cortex and other brain structures an important role is played by thalamus, which is the central interconnectivity hub of cortical circuits that have been associated with the etiopathogenesis of schizophrenia. Genetic variations of the thalamus in homo sapiens compared to its relatives or other primates could be related to the origins of the disorder.

The present study aims to review current literature on human genetic evolution studies related to schizophrenia and secondarily to the thalamus. Genetic trails of human evolution that are possibly linked to schizophrenia and moreover evidence of the thalamic involvement in the pathogenesis of the disorder and possible links to its evolutionary roots are presented. Applying genomics to identify and characterize genes focusing on the thalamus could be a research approach of unravelling the enigmatic origins of schizophrenia.

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

### **Σελίδα**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6-8
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
1.1 Από την φαινομενολογία στην εποχή της γενετικής	8-11
1.2 Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων στη Σχιζοφρένεια	11-18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2	
2.1 Η εξέλιξη του εγκεφάλου στον άνθρωπο	18-22
2.2 Γονιδίωμα και εξέλιξη του εγκεφάλου	23-27
2.3 Η υπόθεση της εξέλιξης στη Σχιζοφρένεια	27-31
2.4 Γονιδίωμα και εξέλιξη του εγκεφάλου στη Σχιζοφρένεια	31-44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1 Ο θάλαμος ως κλειδί για την παθογένεια της Σχιζοφρένειας	44-48
3.2 Εξέλιξη και γενετικές μελέτες του θαλάμου στη Σχιζοφρένεια	48-54
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	54-58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58-71

## Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια αποτελεί την σοβαρότερη ψυχιατρική διαταραχή που προσβάλλει τον άνθρωπο, επιφέροντας τεράστιο ανθρωπιστικό (Millier et al. 2014) και οικονομικό φορτίο (Chong et al. 2016), παρόλο που ο μέσος δια βίου επιπολασμός παγκοσμίως είναι περίπου 0.7-0.8% (Saha et al. 2005). Κύρια χαρακτηριστικά της νόσου είναι η διαχρονικότητα και η οικουμενικότητά της, όσον αφορά στο ότι συναντάται σε όλες τις εθνικότητες και σε όλη τη διάρκεια της ανθρώπινης ιστορίας, αλλά και η αιτιολογική της φύση, καθόσον η ακριβής της αιτιολογία παραμένει εν πολλοίς αδιευκρίνιστη. Από τη βιβλιογραφία καθίσταται σαφές ότι υπάρχει ετερογένεια τόσο ως προς τον κλινικό φαινότυπο που χαρακτηρίζεται κατά κύριο λόγο από θετικά συμπτώματα (ακουστικές ψευδαισθήσεις, παραληρητικές ιδέες), αρνητικά συμπτώματα (αβουλησία, απάθεια, απόσυρση, συναισθηματική αμβλύτητα), νοητικά ελλείμματα και χρόνια εκπτώτικη πορεία, αλλά και ως προς το γενετικό, νευροβιολογικό της υπόβαθρο. Επιπρόσθετα, ετερογένεια υφίσταται και ως προς την κλινική πορεία με εξάρσεις, υφέσεις, υπολειμματικά ή ανθεκτικά στη θεραπεία συμπτώματα με άλλοτε άλλης βαρύτητας λειτουργική έκπτωση. Ο ακριβής καθορισμός φαινοτύπου αλλά και η ίδια η ετερογενής φύση της διαταραχής συνιστούν μεθοδολογικό περιορισμό και τροχοπέδη στην γενετική έρευνα των παραγόντων που την προκαλούν.

Είναι πλέον σαφές ότι η αιτιολογία της σχιζοφρένειας είναι πολυπαραγοντική και ο φαινότυπος της νόσου συνιστά αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γενετικών (Haller et al. 2014) και περιβαλλοντικών (Van Os et al. 2010) παραγόντων κινδύνου που επηρεάζουν την ανάπτυξη του εγκεφάλου και την ομαλή βιολογική προσαρμογή στις τρέχουσες καταστάσεις ζωής (Howes and Murray, 2014). Η γενετική συνιστώσα στη σχιζοφρένεια είναι ισχυρή, όπως προκύπτει από μελέτες οικογενειών (Wray and Gottesman, 2012), διδύμων (Sullivan et al. 2003) και

περαιτέρω επιβεβαιώνεται από τις μελέτες μοριακής γενετικής (Gusev et al. 2014). Η κληρονομησιμότητα της νόσου υπολογίζεται περί το 80% (Lichtenstein et al. 2009) και πλέον οι σημαντικές μελέτες συσχέτισμού ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) για την ανίχνευση κοινών αλληλομόρφων που αυξάνουν τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. 2014; Pardiñas et al. 2018; Li et al. 2017; Avramopoulos, 2018) έχουν αυξήσει σημαντικά τη γνώση για το γενετικό της υπόβαθρο, ωστόσο εξηγούν περίπου το 1/3 με 1/2 της γενετικής διακύμανσης (Purcell et al. 2014). Η επικρατούσα άποψη για την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας είναι ότι ένας μεγάλος αριθμός κοινών αλληλομόρφων μικρής επίδρασης και ελάχιστες σπάνιες γενετικές παραλλαγές υψηλής διεισδυτικότητας συμβάλλουν στη γενετική προδιάθεση για εμφάνιση της νόσου (Henriksen et al. 2017). Το ερώτημα που μένει αναπάντητο είναι πώς η σχιζοφρένεια από εξελικτικής άποψης συνεχίζει να προσβάλλει τον πληθυσμό, λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά υπογονιμότητας στους νοσούντες που δεν αντισταθμίζονται από υψηλά ποσοστά αναπαραγωγής στους υγιείς συγγενείς (Bundy et al. 2011) και την πρόωρη θνητότητα των ασθενών (Laurson et al. 2014).

Η επιβίωση της σχιζοφρένειας, παρά το εξελικτικό της μειονέκτημα, αποτελεί μυστήριο διαχρονικά και διαπολιτισμικά. Οι κυριότερες υποθέσεις που έχουν προταθεί σχετικά με την επιβίωσή της αφορούν την ύπαρξη ενός χαμηλής διεισδυτικότητας γονιδίου με ήπια πλεονεκτήματα (Huxley et al. 1964), την ύπαρξη γονιδίων σχετιζόμενα με τη νόσο που ενδεχομένως προσφέρουν πλεονεκτήματα, όπως προστασία απέναντι σε είδη καρκίνου (Hodgson et al. 2010) και την ύπαρξη επωφελών γονιδίων που γειτνιάζουν με τα γονίδια ρίσκου για τη νόσο με τα οποία κληρονομούνται μαζί (Srinivasan et al. 2016). Από την άλλη οι υποστηρικτές της εξελικτικής υπόθεσης θεωρούν ότι η σχιζοφρένεια αποτελεί το «τίμημα» του ανθρώπινου είδους για την απόκτηση ανώτερων λειτουργιών, κυρίως της γλώσσας και της νόησης (Crow, 2000; Brune, 2004). Τα παραπάνω χαρακτηριστικά προσέφεραν εξελικτικό πλεονέκτημα στον σύγχρονο άνθρωπο και είναι μοναδικά για το ανθρώπινο είδος. Επισημαίνεται ότι η σχιζοφρένεια δεν συναντάται σε άλλα είδη πέραν του ανθρώπου (Xu et al., 2015), ενώ η νοητική έκπτωση (Kahn and Keefe, 2013) και οι διαταραχές σκέψης, λόγου βρίσκονται στον πυρήνα της διαταραχής (Hinzen and Rosselló, 2015). Από τα ευρήματα παλαιοντολογικών μελετών καταδεικνύεται ότι ο εγκέφαλος του σύγχρονου

ανθρώπου τροποποιήθηκε σημαντικά σε βάθος πολλών χρόνων με σημαντική ανάπτυξη κυρίως του προμετωπιαίου φλοιού σε σχέση με τον άμεσο πρόγονό του, τον Homo Neanderthalensis, που είχε μεγαλύτερο οπτικό φλοιό (Pearce et al, 2013). Πιθανώς, η μορφολογική και λειτουργική αναδιαμόρφωση του νεοφλοιού και των νευρωνικών δικτύων γενικότερα οδήγησε στην ανάπτυξη των ανώτερων λειτουργιών της γλώσσας (σκέψη, ομιλία) και της νόησης (εκτελεστικές λειτουργίες, κοινωνική νόηση, δημιουργικότητα) (DeFelipe, 2011). Ωστόσο, πέραν του νεοφλοιού, σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του εγκεφάλου έχουν διαδραματίσει και υποφλοιώδεις δομές με τον θάλαμο να είναι στο επίκεντρο της έρευνας, καθώς είναι κεντρικής σπουδαιότητας για την επεξεργασία πληροφορίας και το συντονισμό ανώτερων λειτουργιών με πολλαπλές διασυνδέσεις τόσο με το νεοφλοιό όσο και με την περιφέρεια (Sherwood et al, 2008) αλλά και για την λειτουργία της γλώσσας και της νόησης (Boeckx and Benítez-Burraco, 2014). Επιπρόσθετα, όπως προκύπτει από νευροαπεικονιστικές και μεταθανάτιες μελέτες, δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες του θαλάμου σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Andreasen et al, 1996; Pergola et al. 2015). Στο πλαίσιο αυτό, οι γενετικές μεταβολές στον θάλαμο αλλά και σε ολόκληρο τον εγκέφαλο που οδήγησαν στην εξελικτική ανάπτυξη της νόησης, της γλώσσας και ενδεχόμενα στην παράλληλη εμφάνιση της σχιζοφρένειας μελετώνται υπό το πρίσμα της γενετικής ψυχιατρικής (Pearlson and Folley, 2008).

Με βάση τα παραπάνω, μπορεί να υποστηριχθεί πως η εξελικτική αναδιαμόρφωση του εγκεφάλου συνδέεται με την κατάκτηση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών που κατά κύριο λόγο παραβλάπτονται στη σχιζοφρένεια. Η παρούσα εργασία επιχειρεί να ανασκοπήσει τις μελέτες της τρέχουσας βιβλιογραφίας που αφορούν σε έρευνες γενετικών δεικτών της ανθρώπινης εξέλιξης που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και δευτερευόντως με τον θάλαμο. Παρουσιάζεται μια σύνοψη γενετικών μελετών που σχετίζονται με την παθογένεση της σχιζοφρένειας με πιθανές προεκτάσεις ως προς τις εξελικτικές της καταβολές.

### **1.1. Από την φαινομενολογία στην εποχή της γενετικής**

Οι απαρχές της προσπάθειας περιγραφής-ορισμού της κλινικής οντότητας της σχιζοφρένειας τοποθετούνται περί τα μέσα του 18<sup>ου</sup> αιώνα, οπότε ο Βέλγος ψυχίατρος B. Morel αναφέρθηκε σε μια κλινική κατάσταση συναφή με τη



σχιζοφρένεια που την ονόμασε «πρώιμη άνοια». Ο όρος αυτός έγινε ευρύτερα γνωστός από τον Emil Kraepelin, τον θεωρούμενο ως πατέρα της Ψυχιατρικής Νοσολογίας, ο οποίος το 1887 χρησιμοποιεί την «πρώιμη άνοια» (dementia praecox) για να περιγράψει την κατάσταση που ξεκινά ως «ηβηφρένεια» στην εφηβεία και καταλήγει ως «άνοια» στην ενήλικη ζωή και χαρακτηρίζεται από ψυχωσικά φαινόμενα, δηλαδή διαταραχή των αντιληπτικών και νοητικών λειτουργιών. Λίγα χρόνια μετέπειτα, το 1893 διαχωρίζει 2 τύπους ψυχώσεων, την μανιοκατάθλιψη και την πρώιμη άνοια, ενώ το 1896 περιγράφει 3 υποτύπους πρώιμης άνοιας, την κατατονική, την ηβηφρένεια και την τυπική παραφροσύνη ή αλλιώς παρανοειδή άνοια. Η είσοδος του όρου «σχιζοφρένεια» συμβαίνει το 1911, οπότε ο Eugene Bleuler, συνεχίζοντας το έργο του Kraepelin, περιγράφει στην μονογραφία του «Η πρώιμη άνοια και η ομάδα των σχιζοφρενειών» 4 βασικά συμπτώματα / φαινόμενα, δηλαδή τον αυτισμό, την αμφιθυμία, την αμβλύτητα συναισθήματος και την ασυναρτησία λόγου ως θεμελιώδη για την εν λόγω κλινική οντότητα. Τα παραπάνω συμπτώματα ο Bleuler θεώρησε πως συνεπάγονται τη «σχάση» (εξ ου και ο όρος σχιζοφρένεια) των νοητικών λειτουργιών της σκέψης, του συναισθήματος, της συμπεριφοράς και του λόγου (Παπαδημητρίου και συν, 2013). Ο Schneider, το 1930, υποστήριξε πως η διάγνωση της Σχιζοφρένειας θα έπρεπε να βασίζεται κατά κύριο λόγο στην φαινομενολογική ανάλυση, προτείνοντας 14 συμπτώματα-κριτήρια, πρώτης και δευτέρας τάξης, τα οποία θεωρούσε ότι ήταν κυρίαρχα στις σχιζοφρενικές διαταραχές (Schneider, 1959). Γενικότερα, η περιγραφική ψυχοπαθολογία υπήρξε το μοναδικό εργαλείο για τον κλινικό προσδιορισμό της νόσου και των συμπτωμάτων της. Ο Γερμανός ψυχίατρος-φιλόσοφος Karl Jaspers έθεσε τα επιστημολογικά, φιλοσοφικά θεμέλια της περιγραφικής ψυχοπαθολογίας υπό τον όρο «φαινομενολογία» των ψυχικών παθήσεων (Häfner, 2015). Από το 1970 η ανάγκη «κοινής επιστημονικής γλώσσας» μεταξύ των ψυχιάτρων οδήγησε στον καθορισμό ειδικών διαγνωστικών κριτηρίων για τη σχιζοφρένεια τα οποία περιγράφονται στο εγχειρίδιο του DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), το οποίο βρίσκεται πλέον στην 5<sup>η</sup> έκδοσή του (2013). Σε αυτήν, τα κύρια κριτήρια της σχιζοφρένειας αφορούν στην παρουσία α) παραληρητικών ιδεών, β) ψευδαισθήσεων, γ) αποδιοργανωμένου λόγου, δ) αποδιοργανωμένης ή κατατονικής συμπεριφοράς, ε) αρνητικών συμπτωμάτων όπως αβουλησία, απάθεια και αμβλύτητα. Ύπαρξη δύο ή περισσότερων από τα παραπάνω κριτήρια για ικανό χρονικό διάστημα (άνω από 6

μήνες) και με συνεπαγόμενη λειτουργική έκπτωση θέτουν τη διάγνωση της νόσου (American Psychiatric Association, 2013). Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές ότι δεν υφίσταται βιολογικός δείκτης που να είναι παθογνωμονικής σπουδαιότητας και αντίθετα η επίτευξη της διάγνωσης στηρίζεται στην περιγραφή της συμπτωματολογίας (φαινομενολογική προσέγγιση), θέτοντας αφενός σημαντικά ζητήματα περί εγκυρότητας και αξιοπιστίας, αφετέρου αφήνει τεράστιο κενό γνώσης ως προς την αιτιολογική ερμηνεία της σχιζοφρένειας (Wakefield, 2016). Προς την κατεύθυνση αυτή, η ψυχιατρική έρευνα επιδιώκει την ανεύρεση βιοδεικτών ή ενδοφαινοτύπων που να συνδέονται με τη διαταραχή και τα φαινόμενα αυτής και σαφώς πλέον ο ρόλος της γενετικής είναι τεράστιας σπουδαιότητας.

Ήδη από τις αρχές του 20<sup>ου</sup> αιώνα ο Ernst Rüdin προσπάθησε να εφαρμόσει την μενδελειανή λογική σε ένα κλινικό-ανατομικό μοντέλο νόσου για τη σχιζοφρένεια βασιζόμενο στις περιγραφές του Kraepelin μελετώντας οικογένειες νοσούντων, ωστόσο απέτυχε να αποδείξει ότι η διαπιστωμένη αυξημένη συχνότητα σχιζοφρένειας σε οικογένειες πασχόντων ακολουθούσε κάποιο πρότυπο μενδελειανής κληρονομικότητας (Kendler, 2015). Το 1967 σε μία δημοσιευμένη μελέτη (Gottesman και Shields, 1967) υποστηρίχθηκε η ύπαρξη γενετικής ευαλωτότητας για τη σχιζοφρένεια, ενώ το 1968 η πρώτη μελέτη υιοθεσίας (Kety, 1968) ανέδειξε την συσχέτιση της κλασσικής μορφής της νόσου με φαινοτυπικά στοιχεία που έμοιαζαν με σχιζοφρένεια σε μη νοσούντες συγγενείς, ενισχύοντας τις προ ετών κλινικές παρατηρήσεις ότι στοιχεία της διαταραχής και όχι ο γονότυπος νόσου είναι αυτά που κληρονομούνται. Οι πρώτες προσεγγίσεις που βασίστηκαν σε μοριακές τεχνικές ήταν μελέτες γενετικής σύνδεσης (linkage) που ωστόσο απέτυχαν να αποδείξουν την ύπαρξη μοναδικών χρωμοσωμικών περιοχών (single major locus - SML) που ενδεχόμενα συνδέονται με την κληρονομικότητα της νόσου (Kendler, 1987). Το 2002, ανακοινώθηκαν οι πρώτες επαληθεύσεις γενετικής συσχέτισης (genetic association) και αφορούσαν το γονίδιο Neuregulin 1 (Stefansson et al, 2002), ωστόσο η αληθινή επανάσταση στην γενετική της σχιζοφρένειας και συνεπακόλουθα στην ανίχνευση των γενετικών – μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της επιτεύχθηκε με τις μελέτες συσχετισμού ολόκληρου του γονιδιώματος (Genomic Wide Association Studies - GWAS). Οι πρώτες εξ αυτών ανέδειξαν την ύπαρξη σημαντικής πολυγονιδιακής (polygenic) συνιστώσας με μεγάλο αριθμόν κοινών αλληλίων μικρής

διδυσδικότητας αθροιστικής ή αλληλεξαρτώμενης δράσης να ευθύνονται για την γενετική ευαλωτότητα της σχιζοφρένειας (O'Donovan et al. 2008; Purcell et al. 2009). Η μεγαλύτερη διεθνής ερευνητική συνεργασία είναι το Psychiatric Genomics Consortium (PGC), η οποία απαριθμεί πάνω από 400 ερευνητές σε 40 χώρες και άρχισε να δημοσιεύει σημαντικές GWAS μελέτες από το 2011 (Schizophrenia Psychiatric Genome - Wide Association Study Consortium, 2011) Το 2014, σε μία μελέτη - σταθμό για τη γενετική της σχιζοφρένειας αναφέρθηκαν τα πρώτα 108 αλληλία (83 εξ αυτών πρωτοαναφερθέντα) που το καθένα αυξάνει τον κίνδυνο για νόσηση (Ripke et al. 2014), ενώ πλέον διεθνείς πολυκεντρικές έρευνες διεξάγουν GWAS σε μεγάλους πληθυσμούς ασθενών και μαρτύρων, ενισχύοντας, με τα ευρήματά τους, την κατανόηση της γενετικής αρχιτεκτονικής της σχιζοφρένειας.

Πρόσφατη μεγάλη μελέτη αποτελούμενη από 21,094 πάσχοντες και 20,227 φυσιολογικά άτομα ανέδειξε τη συμμετοχή ελλείμματος στη περιοχή 22q11.2 η οποία εμπεριέχει πάνω από 50 γονίδια συμπεριλαμβανομένου και του catecholamine-degrading enzyme gene *COMT* (Marshall et al. 2017). Πρόκειται για πολλαπλές επαναλήψεις στην περιοχή 22q11.2 με απαλείψεις ποικίλου μεγέθους, της τάξεως κυρίως των ~3 Mb που αποτελούν τις συχνότερες (90%) και ~1.5 Mb (8%). Επιπρόσθετα, πέραν της 22q11.2 στην ίδια μελέτη, η οποία είναι η μεγαλύτερη ανάλυση CNV (Copy Number Variants) μεταξύ ασθενών - μαρτύρων έως σήμερα, βρέθηκαν και άλλες CNVs να συσχετίζονται με την σχιζοφρένεια (Marshall et al. 2017), οι οποίες περιγράφονται στον Πίνακα 1.

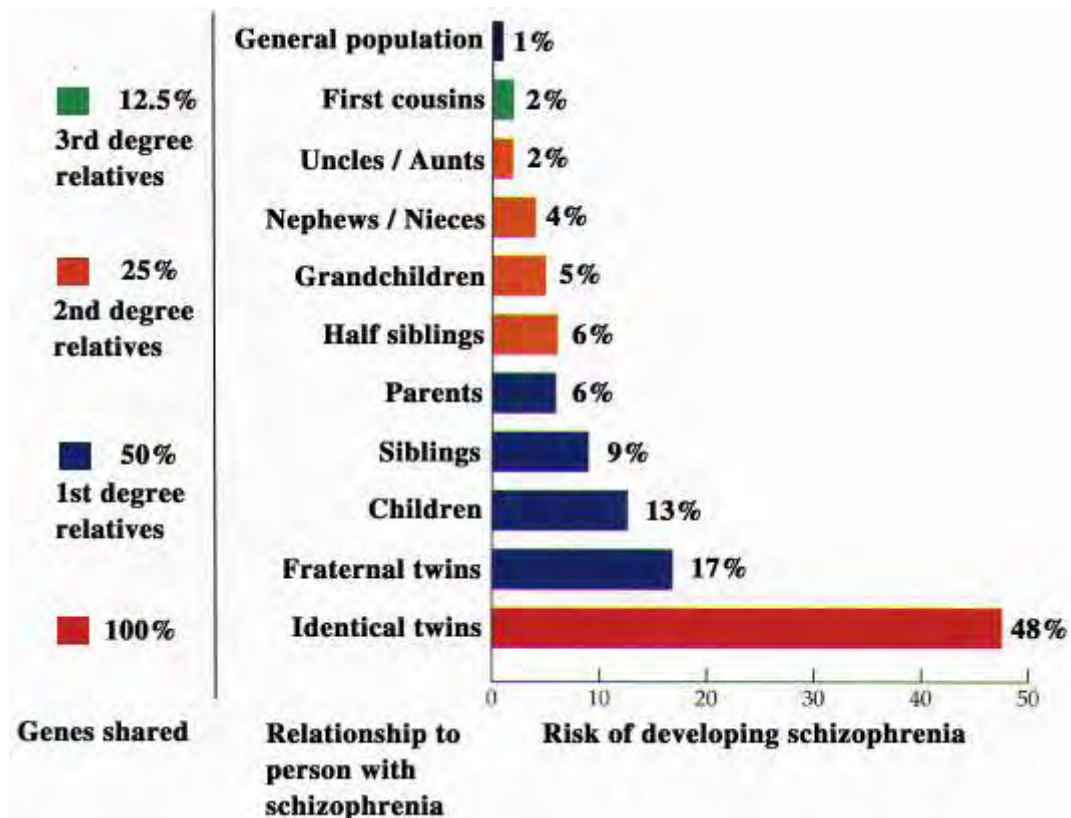
Πίνακας 1: CNVs που εμπεριέχουν αλληλία ρίσκου με στατιστικά σημαντική συσχέτιση για εμφάνιση σχιζοφρένειας.

Locus (gene)	Risk allele	Cases (n = 21,094)	Controls (n = 20,227)	OR (95% CI)	BH-FDR
22q11.21	Loss	64	1	67.7 (9.3–492.8)	$3.54 \times 10^{-15}$
16p11.2, proximal	Gain	70	7	9.4 (4.2–20.9)	$5.82 \times 10^{-10}$
2p16.3 (NRXN1)	Loss	35	3	14.4 (4.2–46.9)	$3.52 \times 10^{-7}$
15q13.3	Loss	28	2	15.6 (3.7–66.5)	$2.22 \times 10^{-5}$
1q21.1	Loss + gain	60	14	3.8 (2.1–6.9)	0.00011
3q29	Loss	16	0	INF	0.00024
16p11.2, distal	Loss	11	1	20.6 (2.6–162.2)	0.0029
7q11.23	Gain	16	1	16.1 (3.1–125.7)	0.0048
22q11.21	Gain	3	16	0.15 (0.04–0.52)	0.024
15q11.2	Loss	98	50	1.8 (1.2–2.6)	0.044
7p36.3	Loss + gain	20	6	3.5 (1.3–9.0)	0.046

Τα αλληλία ρίσκου σχετίζονται είτε με κίνδυνο νόσησης (loss) ή προστασία (gain) για

## 1.2 Ο ρόλος της γενετικών παραγόντων στη Σχιζοφρένεια

Από την γενετική επιδημιολογία είναι σαφές ότι η εμφάνιση του φαινοτύπου της σχιζοφρένειας εκδηλώνεται επί εδάφους γενετικής προδιάθεσης. Μελέτες οικογενειών και μελέτες διδύμων έχουν δείξει ότι ο σχετικός κίνδυνος νόσησης είναι μεγαλύτερος όσο στενότερη είναι η γενετική συγγένεια (Gottesman, 1991) με τον νοσούντα (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Συχνότητα νόσησης ανάλογα με το ποσοστό κοινών γονιδίων και τον βαθμό συγγένειας με τον νοσούντα (Gottesman, 1991).

Παρόμοια, από μελέτες υιοθεσίας προκύπτει ότι ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) νόσησης βιολογικών σε σχέση με μη βιολογικούς γονείς εάν τα υιοθετημένα παιδιά νοσούν από σχιζοφρένεια είναι ΣΚ=5, ενώ η πιθανότητα νόσησης υιοθετημένου παιδιού με βιολογικό γονέα νοσούντα από σχιζοφρένεια σε σύγκριση με την πιθανότητα νόσησης υιοθετημένου παιδιού με βιολογικό γονέα που δεν πάσχει από σχιζοφρένεια είναι ΣΚ=3,5. Επιπρόσθετα, από τις μελέτες διδύμων προκύπτει πως εάν νοσεί ο διζυγωτικός δίδυμος η πιθανότητα νόσησης είναι 10-15%, ενώ αν νοσεί ο μονοζυγωτικός δίδυμος η πιθανότητα νόσησης είναι

περίπου 50% (Sullivan, 2005), δίνοντας έμφαση στην σπουδαιότητα της συμμετοχής του περιβάλλοντος για την εμφάνιση της νόσου. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι η κληρονομησιμότητα της νόσου είναι 81%, αν και η συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων είναι μεγαλύτερη εφόσον συνυπολογιστεί η αλληλεπίδραση γονιδιώματος με περιβάλλον. Ο ρόλος των επιγενετικών μηχανισμών που διαμεσολαβούν την αλληλεπίδραση γονιδιώματος με περιβάλλον μελετώνται για την ανάπτυξη απαρτιωμένου μοντέλου νόσησης (Svrakic et al. 2013, Cariaga-Martinez and Alelú-Paz, 2017). Η επιγενετική δύναται να εξηγήσει την επίδραση περιβαλλοντικών μεταβλητών στη γονιδιακή έκφραση χωρίς μεταβολή στην αλληλουχία του DNA. Συγκεκριμένα, η νευροεπιγενομική (neuroepigenomics) προσπαθεί να ενοποιήσει την έρευνα μεταξύ μοριακής παθολογίας των ψυχικών ασθενειών (η οποία αφορά την αναγνώριση τόπων μεθυλίωσης του DNA έως μοτίβων υδροξυμεθυλίωσης) και επιγενομικών μελετών συσχετισμού EWAS (Epigenome-Wide Association Studies), καθώς και μετα-μεταγραφικών μεταβολών των ιστονών. Πρώτες μελέτες μεθυλίωσης στη σχιζοφρένεια ανέφεραν ότι διαφορετική μεθυλίωση στο γονίδιο που αφορά στον νευροτροφικό παράγοντα BDNF (brain-derived neurotrophic factor) και στο γονίδιο της COMT (Catechol-O-methyltransferase) που κωδικοποιεί ένζυμο καταβολισμού των κατεχολαμινών (κυρίως της ντοπαμίνης), ενδεχόμενα έχουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, ωστόσο τα ευρήματα σε μεταγενέστερες μελέτες υπήρξαν αντικρουόμενα με αυτά των πρώτων (Cariaga-Martinez and Alelú-Paz, 2017). Τα τελευταία χρόνια είναι κατανοητό πως αλλαγές μεθυλίωσης σε ένα γονίδιο δεν είναι αρκετές να ερμηνεύσουν την πολυπλοκότητα διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια. Πλέον οι EWAS αποτελούν εργαλείο κατανόησης του ρόλου της μεθυλίωσης του DNA στην μοριακή βιολογία της σχιζοφρένειας, μέσω του οποίου δύναται να εξεταστούν περί τις 800000 περιοχές που υπόκεινται σε μεθυλίωση, παρέχοντας έναν χάρτη ολόκληρου του γονιδιώματος ακόμα και σε περιοχές που δεν αφορούν CpG αλληλουχίες (Flanagan, 2015). Από μελέτες EWAS σε ιστό εγκεφάλου ατόμων που είχαν νοσήσει από σχιζοφρένεια σε σύγκριση με υγιείς έχει βρεθεί ότι σημαντικός αριθμός γονιδίων παρουσιάζει διαφορετικά μοτίβα μεθυλίωσης σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου στη σχιζοφρένεια (πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα, τα κυριότερα εμπλεκόμενα γονίδια αφορούν το *NOS1* που κωδικοποιεί την συνθάση του νιτρικού οξειδίου 1 το οποίο καταλύει τη σύνθεση του νιτρικού οξειδίου με

ρόλο στη νευρομεταβίβαση και την μακροπρόθεσμη ισχυροποίηση των συνάψεων, το *SOX10* που συμμετέχει στη ρύθμιση του εμβρυϊκής ανάπτυξης και της νευροανάπτυξης, το *NHLH1* με σημαντικό ρόλο στην αύξηση και ανάπτυξη των ιστών, το *DTNBP1* που παίζει ρόλο στη λυσοσωμική οργανογένεση, το *DPPA5* με πιθανό ρόλο στην εμβρυογένεση, το *REC8* που μετέχει στη διαδικασία της μείωσης, το *CACNA1G* και *PPP3CC* που κωδικοποιούν μια πρωτεΐνη καναλιών  $Ca^{+2}$  και πρωτεΐνη-ρυθμιστή της κατάστασης φωσφορυλίωσης των καναλιών  $Ca^{+2}$  αντίστοιχα, το *HCN2* που μετέχει στη ρύθμιση της αντλίας ιόντων καλίου/νατρίου, τα *BTN3A3*, *HLA-DQA1* και *LY6G5C* που ανήκουν στην ομάδα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και οι *NUBP1* και *RASA3* που κωδικοποιούν πρωτεΐνες ATP-συνδεδεμένες και GTP-ενεργοποιητές αντίστοιχα (Martinez and Alelú-Paz, 2017). Οι μελέτες αυτές έχουν τον σημαντικό μεθοδολογικό περιορισμό της ετερογένειας του εγκεφαλικού ιστού και παρόλο που παρέχουν την πληροφόρηση ότι υπάρχουν επιγενετικές διαφορές στον εγκέφαλο των σχιζοφρενών σε σχέση με τους υγιείς και αυτές αφορούν τη νευρωνική ανάπτυξη και νευρομεταβίβαση, δεν αναδεικνύονται σαφή βιολογικά μονοπάτια παθογένειας της σχιζοφρενικής διαταραχής (Martinez and Alelú-Paz, 2017). Στο συγκεκριμένο άρθρο ανασκόπησης επισημαίνεται η ανάγκη για ακρίβεια στη διαδικασία συλλογής δειγμάτων, ανάπτυξης συγκεκριμένων ερευνητικών υποθέσεων, η συνεκτίμηση παραγόντων σύγχυσης όπως το κάπνισμα και τα φάρμακα που ενδέχεται να επιδρούν στην μεθυλίωση, η αποφυγή σύγκρισης των διεργασιών μεθυλίωσης με νόσους όπως ο καρκίνος, προκειμένου να βελτιωθεί η ερευνητική μεθοδολογία και να υπάρξουν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την επιγενετική βάση της σχιζοφρένειας.

Πίνακας 2: Σύνοψη επιγενωμικών μελετών συσχετισμού σε εγκεφαλικό ιστό ασθενών με σχιζοφρένεια.

Main Findings (Year)	Healthy Controls (n)	Patients (n)
2929 DMPs <sup>1</sup> (including <i>NOS1</i> , <i>AKT1</i> , <i>SOX10</i> , <i>DTNBP1</i> and <i>PPP3CC</i> ) (2014).	24	24
Differential expression and methylation of <i>PIK3R1</i> , <i>BTN3A3</i> , <i>NHLH1</i> and <i>SLC16A7</i> (2014).	43	39
5 top-ranked DMPs in PFC <sup>2</sup> : <i>GSDMD</i> , <i>RASA3</i> , <i>HTR5A</i> , <i>PPFIA1</i> , <i>CACNA1G</i> (2014).	23	20
5 top-ranked DMPs in cerebellum: <i>NAV1</i> , <i>ZNF200</i> , <i>PRH2</i> , <i>NFIA1</i> , <i>COL16A1</i> (2014).	23	21
107 DMPs (Hypermethylation in 79 DMP in schizophrenic brains) (2014).	110	106
1550 DMPs (Consistently DMP in schizophrenic brain: upstream or in gene regions of <i>CERS3</i> , <i>DPPA5</i> , <i>REC8</i> , <i>PRDM9</i> , <i>LY6G5C</i> and <i>DDX43</i> ). (2015).	24	24
139 DMPs (5 top-ranked DMPs in PFC: <i>NUBP1</i> , <i>RASA3</i> , <i>STK32B</i> , <i>AIG1</i> , <i>PRKCE</i> . 5 top-ranked DMPs in hippocampus: <i>HLA-DQA1</i> , <i>HCN2</i> , <i>GPC5</i> , <i>SERPINA5</i> , <i>POLRMT</i> ). (2016).	19	3

<sup>1</sup> Differentially methylated positions; <sup>2</sup> Prefrontal cortex.

Σε συνέχεια των παραπάνω, περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως η κάνναβη, η μετανάστευση, το ψυχικό τραύμα, τα περιγεννητικά συμβάματα, το αστικό περιβάλλον αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης (van Os et al. 2010). Οι παραπάνω παράγοντες αλληλεπιδρούν με αλληλία ρίσκου με αποτέλεσμα την ανάδυση του παθολογικού φαινοτύπου (Bernardo et al. 2017). Για παράδειγμα, οι χρήστες κάνναβης που φέρουν έναν κοινό πολυμορφισμό του *AKT1* φαίνεται να έχουν μεγαλύτερο ρίσκο εμφάνισης ψύχωσης (Zwicker et al. 2018), ενώ διαφορούμενα συμπεράσματα αφορούν τους φέροντες το αλληλίο *COMT*<sup>Val158Met</sup> (Vaessen et al. 2018). Σε μια άλλη μελέτη φάνηκε ως η αλληλεπίδραση του ψυχοκοινωνικού στρες με προϋπάρχουσα γενετική ευαλωτότητα μπορεί να επάγει ψυχωσικά συμπτώματα σε υγιή άτομα (Shakoor et al. 2016). Επιπρόσθετα, η αυξημένη πατρική ηλικία έχει αναφερθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου με κυρίαρχη υπόθεση τη συσσώρευση μεταλλάξεων στο σπέρμα με την αύξηση της ηλικίας (Malaspina et al. 2001), ενώ ασαφή είναι τα ευρήματα σε σχέση με τον ρόλο της μητρικής ηλικίας (Lopez-Castroman et al. 2010). Πέραν όμως της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων είναι σαφές ότι η γενετική συνιστώσα της νόσου είναι η πλέον καθοριστική, όπως καταδεικνύεται πλέον από γενετικές μελέτες συσχέτισης που ρίχνουν φως σε υποκείμενους μοριακούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς.

Η πρώτη μεγάλη μελέτη GWAS ανέλυσε το γονιδίωμα 36,989 και 113,075 μαρτύρων καταδεικνύοντας ένα σημαντικό αριθμό κοινών αλληλίων, παραλλαγές των οποίων επηρεάζουν τη μεταγραφική ή μεταφραστική ικανότητα γονιδίων που ενδεχόμενα σχετίζονται με τον φαινότυπο της σχιζοφρένειας (Ripke et al, 2014). Η συγκεκριμένη μαζί με μεταγενέστερες μελέτες έχουν αναδείξει έναν μεγάλο αριθμό αλληλίων τα σημαντικότερα εκ των οποίων αφορούν γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς της ντοπαμίνης (όπως το *DRD2*), εμπλέκονται στην γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση, (όπως τα *GRM3*, *GRIN2A*, *SRR*, *GRIA1*) τη συναπτική λειτουργία και πλαστικότητα (*KCTD13*, *NLGN4X*, *IGSF9B*, *CNTN4*, *MEF2C*), την νευροανάπτυξη (όπως τα *FXR1*, *SATB2*), την προσυναπτική (όπως τα *NRXN1*, *NRXN3*) αλλά και μετασυναπτική συνδεσιμότητα (όπως τα *DLG1*, *DLG2*, *DLGAP1*, *SHANK1*, *SHANK2*), το σύμπλεγμα της δυστροφίνης (όπως τα *DMD*, *DTNB*, *SNTB1*, *UTRN*) την ρύθμιση των τασεο-ρυθμιζόμενων διαύλων  $Ca^{+2}$  (όπως τα *NRGN* και *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA1H*) και την ανοσολογική ανταπόκριση (στην περιοχή HLA) (Ripke et al, 2014; Marshall et al. 2017).

Ο γενετικός χάρτης της σχιζοφρένειας συνεχώς αναδιαμορφώνεται, καθώς το PGC με συνεχή αύξηση του δείγματος μέσω διεθνών πολυκεντρικών συνεργασιών επιδιώκει μεγαλύτερες μελέτες που θα αναδείξουν νέες συσχετίσεις γονιδίων που πιθανώς εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια (Avramopoulos, 2018). Τα αλληλόμορφα ρίσκου που έχουν βρεθεί στις διάφορες μελέτες μέχρι στιγμής είναι μικρής διεισδυτικότητας και υπολογίζεται ότι καθένα από αυτά αυξάνει τον ΣΚ νόσησης μόνο κατά 1.2, ωστόσο η συνολική αθροιστική δράση τους είναι αυτή που συνεισφέρει σημαντικά στην διαμόρφωση γενετικής ευαλωτότητας. Τα περισσότερα ευρήματα όπως προσδιορίστηκαν από τις GWAS μελέτες έδειξαν ότι οι παρατηρούμενες διαφοροποιήσεις σε επίπεδο πολυμόρφων επηρεάζουν την ποσότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης και όχι την δομή της και φαίνεται ότι οι γενετικοί τόποι κινδύνου για την σχιζοφρένεια είναι ποσοτικοί (eQTLs - Quantitative Trait Loci). Οι παλαιές και οι σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν επίσης την μεγάλη ποικιλία στην μοριακή βάση της ασθένειας σε σχέση με το εύρος της απόκλισης των συμπτωμάτων της ασθένειας. Τέτοιες γενετικές συσχετίσεις βοηθούν στην ανεύρεση μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στην διαταραχή, ωστόσο ακόμα δεν είναι σαφές πως από το επίπεδο των μονήρων νουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (single nucleotide polymorphism - SNP) καταλήγουμε σε μοριακά – βιολογικά μονοπάτια και τελικά στον φαινότυπο της νόσου. Παρόλο αυτά,



διαρκώς ανιχνεύονται νέα αλληλία κινδύνου σε γονίδια που έχουν βιολογική συσχέτιση και έκφραση στον εγκέφαλο, όπως τα *FYN*, *MAGI2* που εμπλέκονται στη νευροανάπτυξη και τη συναπτική λειτουργία, το *ADGRV1* που σχετίζεται με τον υποδοχέα των G πρωτεϊνών ή το *ZNF823* που κωδικοποιεί πρωτεΐνη δακτυλίου ψευδαργύρου (Li et al. 2017; Pardiñas et al. 2018), συμβάλλοντας στην περαιτέρω κατανόηση των γενετικών μηχανισμών της νόσου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι μελέτες μεγάλων χρωμοσωμικών περιοχών CNV που περιλαμβάνουν γονίδια που υπεραντιπροσωπεύονται στη σχιζοφρένεια. Όπως περιγράφηκε και παραπάνω, περιοχές όπως το 22q11.21, 16p11.2, 2p16.3 (*NRXN1*), 15q13.3, 16p11.2, 7q11.23 (πίνακας 1) έχουν συσχετιστεί με τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας (Marshall et al. 2017). Μολονότι σπάνια ανευρίσκονται συσχετίσεις διπλασιασμών ή ελλείψεων CNV με τη σχιζοφρένεια (περίπου στο 3% του συνολικού πληθυσμού των νοσούντων) αυτές είναι περισσότερες στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες και αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της διαταραχής με  $\Sigma K=5-7$  σε σχέση με τα αλληλία ρίσκου (International Schizophrenia Consortium, 2008; Kirov et al. 2009). Από τις μελέτες έχειδειχθεί ότι ελλείψεις ή διπλασιασμοί αφορούν μεταξύ άλλων γονίδια που συνδέονται με την προσυναπτική πυκνότητα, όπως τα *STX1A*, *MDH2*, *HSPB1*, *YWHAG*, *RPH3A*, *CYFIP1*, *TJPI1*, *ALDOA*, την γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση, όπως τα *DLG1*, *DLG2*, *DLGAP1*, *STX1A*, *YWHAG*, *TJPI1*, *MAPK3*, την κυτταροσκελετική ρύθμιση μέσω του συμπλέγματος *ARC*, όπως τα *DLG1*, *DLG2*, *DLGAP1*, *CYFIP1* και έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως ο αυτισμός, η νοητική υστέρηση και η επιληψία (Kirov et al. 2012).

Επιπρόσθετα, η μελέτη του μεταγραφώματος (transcriptome) τις τελευταίες δύο δεκαετίες μέσω της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών (microarray) έχει αυξήσει την γνώση της γενετικής βάσης της σχιζοφρένειας με εμπλεκόμενα νευροβιολογικά μονοπάτια να αφορούν την συναπτική λειτουργία, την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, την μιτοχονδριακή λειτουργία, ανοσολογικούς μηχανισμούς, την νευρομεταβίβαση σχετιζόμενη με το σύστημα NMDA και την RNA-συνδεόμενη πρωτεΐνη FMRP, που παθολογικά εμπλέκεται στο σύνδρομο εύθραυστου X (Avramopoulos, 2018). Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι μεγάλος αριθμός γονιδίων έχει διαφορετική έκφραση σε άτομα με σχιζοφρένεια και υγιείς

στις διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα στον πλάγιο-ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (Enwright et al. 2017), στον κροταφικό φλοιό (Bowden et al. 2008) ή στον ιππόκαμπο (Hwang et al. 2013). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί μειωμένη έκφραση σε γονίδια σχετιζόμενη με τη λευκή ουσία του εγκεφάλου (π.χ. *MAL*, *CNP*, *HERR3*), διαταραγμένη έκφραση ως προς την GABAεργική (π.χ. *GAD1*) και γλουταμινεργική μεταβίβαση (π.χ. *VGLUT2*), ως προς τη λειτουργία των συνάψεων (*SYN2*, *SYNJ1*, *MAPK1*, *RGS4*, *CACNB3*, *CACNG3*, *CAPNS1*, *CMKK2*, *SEMA3E*, *KCNH2*), μειωμένη έκφραση που αφορά στην μιτοχονδριακή λειτουργία (*MTATP6*, *MTATP8*, *MTCO3*, *MTCYB*, *MTND1*, *MTND2*, *MTND3*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6*), αύξηση της έκφρασης σε γονίδια σχετιζόμενα με τη ρύθμιση ανοσολογικών μηχανισμών και της απάντησης στο στρες (*SERPINA3*, *IFITM1*, *IFITM2*, *IFITM3*, *CHI3L1*, *MT2A*, *CD14*, *HSPB1*, *HSPA1B* and *HSPA1A*) ή ακόμα διαταραγμένη έκφραση γονιδίων σε περιφερικούς ιστούς (π.χ. λεμφοκύτταρα), όπως τα *NRG1*, *DTNBPI*, *SELENBPI*, *AH1* και *CHRNA7* (Sequeira et al. 2012).

Από τις γενετικές μελέτες καθίσταται σαφές ότι η φύση της γενετικής παραλλαγής μπορεί να προσεγγιστεί είτε σε ατομικό επίπεδο, οπότε εξετάζεται εάν οι φαινότυποι προκύπτουν ως αποτέλεσμα έκφρασης μεμονωμένων γονιδίων υψηλής επίδρασης ή πολλών γονιδίων μικρής επίδρασης, είτε σε επίπεδο πληθυσμού, οπότε εξετάζεται εάν η κατανομή της γενετικής προδιάθεσης είναι φυσιολογική ή αποκλίνουσα με ένα μέρος του πληθυσμού να είναι σε υψηλό κίνδυνο και το υπόλοιπο σε χαμηλό. Αναφορικά με τη σχιζοφρένεια, έχει καταστεί πλέον σαφές ότι η γενετική ευαλωτότητα προκύπτει από πολυάριθμους κοινούς αλλά και σπάνιους γενετικούς πολυμορφισμούς γονιδίων και η κατανομή στο γενικό πληθυσμό είναι μάλλον φυσιολογική με την εξαίρεση ατόμων με πραγματικά ισχυρή γενετική προδιάθεση νόσησης (Kendler, 2015). Η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων και σε επίπεδο επιγενετικής επίδρασης, δύναται να πυροδοτήσει ή να «φέρει στην επιφάνεια» μια υποκείμενη ευαλωτότητα με αποτέλεσμα την εκδήλωση του κλινικού φαινοτύπου. Η ευαλωτότητα αυτή συνίσταται σε παραλλαγές αλληλίων εντός γονιδίων που σε αλληλεπίδραση με άλλα γονίδια που φέρουν αντίστοιχες παραλλαγές ρυθμίζουν βασικές νευρωνικές λειτουργίες (νευροανάπτυξη, μετανάστευση, δικτύωση νευρώνων, νευρομεταβίβαση) ή πιο περίπλοκες και απαρτιωμένες (επεξεργασία ερεθισμάτων, αντίληψη, νόσηση). Καθόσον οι πολυμορφισμοί αυτοί, που αποτελούν τη γενετική

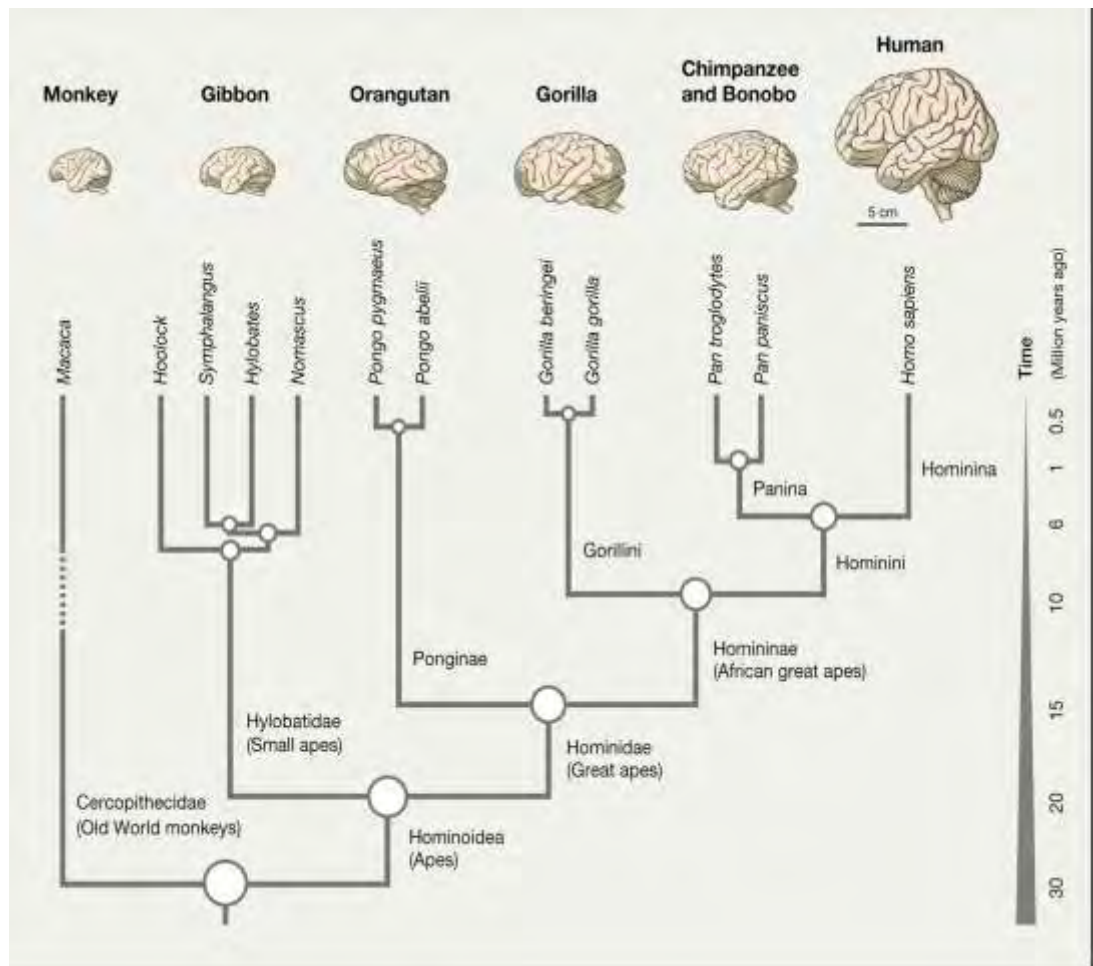
βάση της σχιζοφρένειας, είναι στην πλειοψηφία τους κοινοί, συνιστούν μέρος της γενετικής δεξαμενής του ανθρώπινου είδους και σχετίζονται με πολυάριθμες νευρωνικές λειτουργίες, είναι σημαντικό να εξεταστεί πως συνδέονται με την εξέλιξη του ανθρώπινου εγκεφάλου.

## **2.1 Η εξέλιξη του εγκεφάλου στον άνθρωπο**

Η κατανόηση των εξελικτικών μεταβολών του εγκεφάλου ανά τις χιλιετίες, που συνετέλεσαν στην ανάπτυξη των μοναδικών χαρακτηριστικών του ανθρώπινου είδους, είναι μείζονος σημασίας. Ευρήματα μελετών από παλαιοντολογία, ανθρωπολογία και γενετική διαφωτίζουν σταδιακά το εξελικτικό μονοπάτι από τα πρωτεύοντα στον Homo Sapiens και μετέπειτα στο σύγχρονο άνθρωπο. Από το στοιχειώδες επίπεδο του νευρώνα και των μοριακών δομών έως το μακροσκοπικό επίπεδο της εγκεφαλικής μορφολογίας και των δικτύων ο ανθρώπινος εγκέφαλος διαφοροποιήθηκε σημαντικά, με αποτέλεσμα να εμφανίσει τις ανώτερες λειτουργίες της γλώσσας, συλλογιστικής επεξεργασίας, κοινωνικής νόησης, εφευρετικότητας και δημιουργικότητας. Οι παραπάνω λειτουργίες προσέφεραν εξελικτικό πλεονέκτημα για τον homo sapiens και για το ανθρώπινο είδος γενικότερα. Πολλές από αυτές τις ανώτερες λειτουργίες εδράζονται στον εγκεφαλικό φλοιό ο οποίος ονομάζεται και νεοφλοιός, καθόσον συνιστά τη νεότερη εξελικτικά εγκεφαλική δομή και η ανάπτυξή του σηματοδοτεί την μετάβαση στην εποχή του σύγχρονου, σκεπτόμενου ανθρώπου (Rakic, 2009).

Γενικά, ο εγκέφαλος του σύγχρονου ανθρώπου είναι μεγάλος και σφαιρικός. Ως προς το μέγεθος είναι 3πλάσιος από τον Αυστραλοπίθηκο και 6πλάσιος από ότι ενός θηλαστικού με διαστάσεις αντίστοιχες του ανθρώπου (Martin, 1981) και γενικά ο μεγαλύτερος μεταξύ των πρωτευόντων, όπως φαίνεται στην εικόνα 2 (Sousa et al. 2017)

Εικόνα 2. Οι άνθρωποι προέρχονται από αφρικανικό μεγάλο πίθηκο και έχουν το μεγαλύτερο εγκέφαλο μεταξύ πρωτευόντων (Sousa et al. 2017)



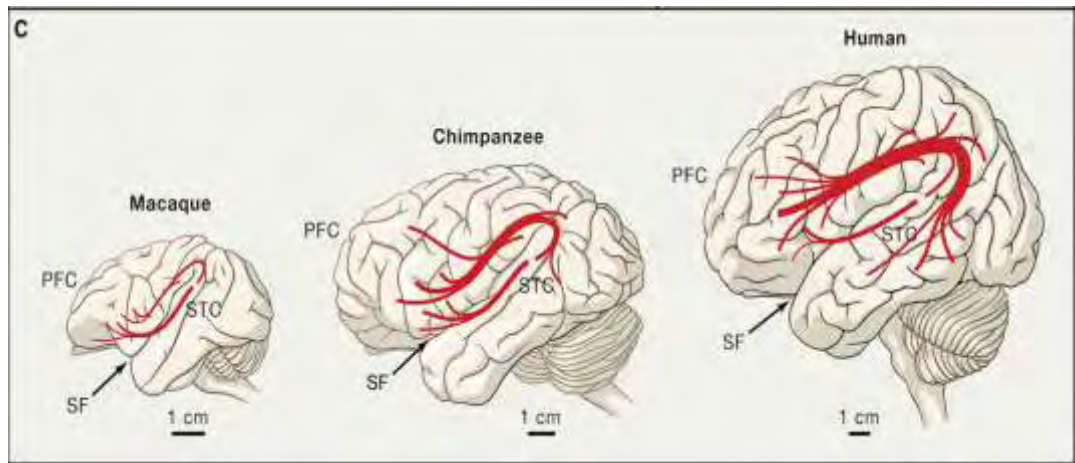
Πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι το μέγεθος του εγκεφάλου στον Homo Sapiens είναι το ίδιο με του σύγχρονου ανθρώπου εδώ και 300.000 έτη, ενώ ως προς το σχήμα του έχει υπάρξει σταδιακή εξέλιξη μέχρι και 100.000 με 35.000 χρόνια πριν, κάτι που συμπίπτει με τα πρώτα ίχνη του ανθρώπινου πολιτισμού (Neubauer et al. 2018). Η μορφολογία και συγκεκριμένα η σφαιρικότητα του εγκεφάλου δεν συναντάται σε πρωτεύοντα, όπως οι χιμπαντζήδες, αλλά ούτε στους Homo Neanderthalensis, οι οποίοι είχαν επιμήκη και όχι σφαιρικά κρανία (Neubauer et al. 2010). Με τους τελευταίους υφίστανται ωστόσο ομοιότητες ως προς την ασυμμετρία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και την ύπαρξη ελίκων (Holloway, 1981), αλλά οι κυριότερες διαφορές, πέραν της σφαιρικότητας, αφορούν ότι, στο σύγχρονο άνθρωπο, ο κροταφικός, ο βρεγματικός λοβός και ο οσφρητικός φλοιός έχουν μεγαλύτερη επιφάνεια και ο κογχομετωπιαίος φλοιός μεγαλύτερο εύρος (Bastir et al. 2011). Από άλλες μελέτες έχει αναδειχθεί ότι οι Homo Neanderthalensis είχαν μεγαλύτερο οπτικό φλοιό (Pearce et al. 2013) και ινιακό λοβό (Balzeau et al. 2012) με γενικότερο συμπέρασμα ότι ο εγκέφαλός τους έδινε έμφαση κυρίως σε λειτουργίες που σχετιζόταν με οπτικά και σωματικά συστήματα και άρα υπήρχε διαφορετική νευρωνική οργάνωση σε σχέση με τον εγκέφαλο του

σύγχρονου ανθρώπου που εστιάζει στις ανώτερες λειτουργίες νόησης (Pearce et al. 2013). Τέλος, η ίδια η διατήρηση και η λειτουργία του σύγχρονου εγκεφάλου συνεπάγεται υψηλό κόστος ενεργειακά, σε αντίθεση με τον *Homo Neanderthalensis* και άλλους προγόνους που μεταβολικά έδιναν έμφαση στη διατήρηση των σωματικών λειτουργιών για την εξασφάλιση της επιβίωσης. Υπολογίζεται ότι ιδιαίτερα στην παιδική ηλικία οπότε αναπτύσσονται και απαρτιώνονται οι εγκεφαλικές δομές και λειτουργίες, ο εγκέφαλος απαιτεί περίπου το 66% του σωματικού μεταβολισμού και περίπου το 43% του συνόλου της ενεργειακής πρόσληψης (Kuzawa et al. 2014). Πρόσφατα αναδείχθηκε ότι οικολογικοί κυρίως και λιγότερο κοινωνικοί, πολιτισμικοί παράγοντες έχουν επιδράσει στην διαφοροποίηση του μεγέθους και των δομών του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου, δίνοντας έμφαση στην σπουδαιότητα της μεταβολικής συνιστώσας στην εξελικτική διαδικασία (González-Foreiro and Gardner, 2018).

Οι ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως προαναφέρθηκε, εδράζονται κυρίως στο νεοφλοιό. Ο εγκεφαλικός φλοιός του σύγχρονου ανθρώπου είναι δυσανάλογα ευμεγέθης σε σχέση με τις υποφλοιώδεις δομές αντιστοιχώντας περίπου στο 80% του συνόλου του εγκεφάλου (Florio and Huttner, 2014). Η ύπαρξη ελίκων και αυλάκων αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό την επιφάνεια του εγκεφάλου και συνεπακόλουθα τη νευρωνική χωρητικότητα και ισχύ. Οι νευρώνες μεταξύ τους παρουσιάζουν αυξημένες συνάψεις με πολλαπλές διακλαδώσεις. Σε κυτταρικό επίπεδο υπολογίζεται διπλάσιος αριθμός νευρώνων σε σχέση με τους χιμπατζήδες (Herculano-Houzel et al. 2007) και επισημαίνεται διαφοροποίηση στους τύπους των νευρώνων με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα τα ατρακτοειδή κύτταρα *Von Economo* τα οποία επάγουν τη νευρωνική επικοινωνία άμεσα και μεταξύ απομακρυσμένων εγκεφαλικών δομών και είναι μεγαλύτερα, περισσότερα και εντοπισμένα σε φλοιικές δομές σε σχέση με τον εγκέφαλο άλλων πρωτεύοντων (Allman et al. 2010). Υποστηρίζεται ότι η διαφοροποιημένη κυτταρική αρχιτεκτονική και το μεγαλύτερο μέγεθος του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου σχετίζεται με την αύξηση του μεγέθους και της πολλαπλασιαστικής ικανότητας των προγονικών νευρωνικών κυττάρων, ενώ η ανάπτυξη των ανώτερων λειτουργιών με την μεταναστευτική ικανότητα των νευρώνων στις κατάλληλες περιοχές με συνεπακόλουθη την μεταξύ τους διασύνδεση με την αντίστοιχη έκφραση νευροδιαβιβαστών και υποδοχέων (Rakic et al. 2009).

Η συσχέτιση συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες του σύγχρονου ανθρώπου είναι ασαφής και αμφιλεγόμενη, ωστόσο είναι δεδομένο ότι πολλές περιοχές διασυνδέονται, αλληλεπιδρούν και συνεργάζονται μεταξύ τους για την απαρτίωση των λειτουργιών αυτών. Από εξελικτικής πλευράς, ορισμένες περιοχές του νεοφλοιού, όπως ο προμετωπιαίος, ο κροταφικός, ο οπίσθιος βρεγματικός φλοιός και η νήσος του Reil αναπτύχθηκαν περισσότερο σε σχέση με άλλων πρωτεύοντων σε αντίθεση με πρωτεύοντες κινητικο-αισθητηριακές περιοχές που δεν αναπτύχθηκαν αντίστοιχα (Kaas, 2013). Συγκεκριμένα, ο προμετωπιαίος φλοιός, ο οποίος αποτελεί κέντρο των εκτελεστικών λειτουργιών, της επίλυσης προβλήματος, της προσοχής και εμπεριέχει την περιοχή Broca για τον προφορικό λόγο, διαφέρει σε σχέση με τα πρωτεύοντα όχι μόνο ως προς το μεγαλύτερο αναλογικά μέγεθος αλλά και στην ύπαρξη περίπλοκων δενδριτικών αξόνων και συνάψεων (Elston et al. 2006). Η νήσος του Reil εμπλέκεται στην επεξεργασία σωματικών πληροφοριών και τη διατήρηση της ομοιόστασης, αλλά στον άνθρωπο η διεύρυνσή της και η διαφορετική διασύνδεσή της με άλλες φλοιικές περιοχές σχετίζεται με την ανάπτυξη συνείδησης, ενσυναίσθησης και αυτό- και διαπροσωπικής επίγνωσης (Allman et al. 2010). Επιπλέον, η αύξηση του οπίσθιου βρεγματικού φλοιού σε σχέση με τα πρωτεύοντα σχετίζεται με την εξέλιξη οπτικών και σωματοαισθητικών λειτουργιών που αφορούν την προσοχή, προσανατολισμό, την οπτικοχωρική μνήμη και την μνήμη εργασίας (Andersen and Buneo, 2002). Η διαφορετική διασύνδεση μεταξύ κροταφικών και μετωπιαίων περιοχών στον άνθρωπο σχετίζεται με την ανάπτυξη της γλώσσας (Rilling et al. 2012; Sousa et al. 2017), όπως αναπαρίσταται στην Εικόνα 3. Τέλος, σε επίπεδο νευρωνικών κυκλωμάτων οι κυτταροαρχιτεκτονικές παραλλαγές (με διαφορετικό αριθμό νευρώνων στις 6 στιβάδες στις οποίες είναι οργανωμένος ο νεοφλοιός), η έντονη νευρωνική συνδεσιμότητα (με περισσότερες και περιπλοκότερες συνάψεις στους ανθρώπους), η κυριαρχία των πυραμιδικών νευρώνων (γλουταμινεργικοί νευρώνες που αποτελούν το 70-80% του νεοφλοιού και δημιουργούν φλοιο-φλοιικές συνδέσεις) συνιστούν σημαντικές νευροβιολογικά διαφοροποιήσεις που ενδεχόμενα συνετέλεσαν στην ανάπτυξη των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στον άνθρωπο (DeFelipe, et al. 2011).

Εικόνα 3: Εξελικτικές μεταβολές νευρωνικών κυκλωμάτων που συνδέονται με την γλώσσα.



Στους ανθρώπους οι προβολές επεκτείνονται στο μέσω και έσω κροταφικό φλοιό, στον χιμπαντζή είναι λιγότερο εκτεταμένες, ενώ στον macaque απουσιάζει. PFC: prefrontal cortex; SF, Sylvian fissure; STC, superior temporal cortex.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται πως ο εγκέφαλος του σύγχρονου ανθρώπου ακολούθησε διαφορετικό εξελικτικό μονοπάτι τόσο σε σχέση με τον εγκέφαλο άλλων πρωτευόντων όσο και σε σχέση με τους πιο άμεσους προγονικούς συγγενείς του. Παραλλαγές τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μακροσκοπικό, δομικό επίπεδο συνέβαλαν στην ανάπτυξη ανώτερων λειτουργιών που χαρακτηρίζουν την μοναδικότητα του ανθρώπινου είδους. Προς την κατεύθυνση αυτή, η μελέτη των γενετικών διαφοροποιήσεων που οδήγησαν στις φαινοτυπικές διαφορές και συνετέλεσαν στην εξέλιξη και την διαμόρφωση του εγκεφάλου, είναι ιδιαίτερης σπουδαιότητας.

## 2.2 Γονιδίωμα και εξέλιξη του εγκεφάλου

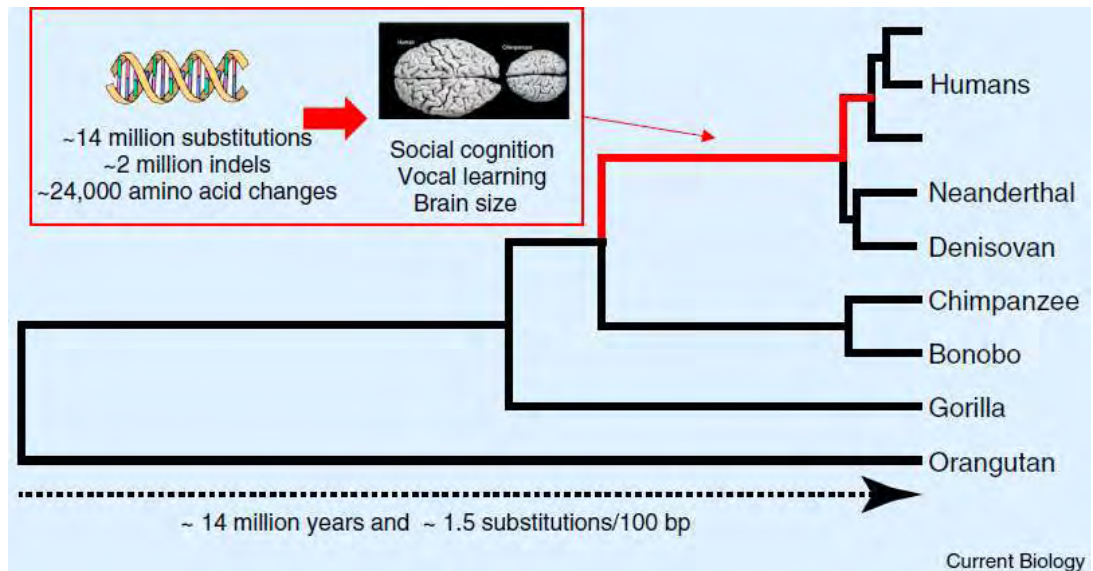
Όπως είναι γνωστό, το σύνολο του γονιδιώματος του ανθρώπου διαφέρει ελάχιστα από αυτό των υπόλοιπων πρωτευόντων και μόλις κατά 1% από αυτό του χιμπαντζή (Moore et al. 2016). Μπορεί κάποιος να υποθέσει ότι το ποσοστό του γονιδιώματος που είναι μοναδικό για τον άνθρωπο σχετίζεται με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του και με τις ανώτερες λειτουργίες του εγκεφάλου που τον κάνουν να ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα έμβια όντα. Πέραν όμως της ύπαρξης μοναδικών «ανθρώπινων» γονιδίων, υπάρχουν επιπρόσθετα και πολυάριθμοι γενετικοί τόποι που είναι κοινί με τα πρωτεύοντα και τα υπόλοιπα είδη οργανισμών, αλλά παρουσιάζουν στον άνθρωπο διαφορετική ρύθμιση ή έκφραση

συμβάλλοντας στην μοναδικότητα του ανθρώπινου είδους, στην εξέλιξή του ή ακόμα και στην εκδήλωση παθολογικών καταστάσεων. Πλέον, η εξερεύνηση της γενετικής βάσης πάνω στην οποία επιτεύχθηκε η εξέλιξη του είδους μας είναι πιο εφικτή μέσω των νέων τεχνολογιών γενωμικής ανάλυσης και μελετών GWAS. Το γονιδίωμα αρκετών πρωτευόντων (από χιμπαντζήδες έως Neanderthals) βρίσκεται στο επίκεντρο ερευνών και πραγματοποιούνται μελέτες σύγκρισης των μεταγράφων γονιδίων μεταξύ των πρωτευόντων και του ανθρώπου με σκοπό την ανεύρεση αλληλομόρφων και γονιδίων που έχουν ενδεχομένως συμβάλει στην ανάπτυξη των ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Παρόλο που υπάρχουν πρακτικοί, μεθοδολογικοί και ηθικοί περιορισμοί για την μελέτη ιστών ανθρώπινων και μη ανθρώπινων πρωτευόντων, η κατανόηση των γενετικών παραλλαγών και των μοριακών μηχανισμών που επηρεάζουν την εξέλιξη του ανθρώπινου εγκεφάλου αποτελεί διαρκή πρόκληση για την Γενετική.

Κομβική για την ανθρώπινη εξέλιξη θεωρείται η περίοδος των γενετικών και φαινοτυπικών μεταβολών που οδήγησαν στον διαχωρισμό από τον κοινό χιμπαντζή και τον χιμπαντζή *bonobo*, όπως φαίνεται στην εικόνα 4 (Enard, 2016). Υπολογίζεται ότι το 10% (περίπου 24.000 αλλαγές αμινοξέων) του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι διαφοροποιημένο εξελικτικά και αφορά σε λειτουργικές περιοχές γονιδιακής έκφρασης από το σύνολο των 14 εκατομμυρίων αντικαταστάσεων και 2 εκατομμυρίων προσθηκών και απαλείψεων νουκλεοτιδίων, αν και επισημαίνεται ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μεταβολών αυτών έχουν καμία ή ουδέτερη επίδραση σε φαινοτυπικό επίπεδο (Enard, 2016). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι HARs (human accelerated regions) οι οποίες αφορούν σε παραλλαγές (αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων) που ανευρίσκονται σε περιοχές του γονιδιώματος υψηλής εξελικτικής συντήρησης, δηλαδή συναντώνται σταθερά σε σπονδυλωτά έως και τον χιμπαντζή, αλλά όχι στον *homo sapiens* στον οποίο, στις ίδιες γενετικές περιοχές, παρατηρούνται σε μεγάλο βαθμό νουκλεοτιδικές αντικαταστάσεις (Hubisz and Pollard, 2014). Οι HARs είναι μικρά τμήματα DNA, έκτασης περίπου 260 bp, το 97% αυτών ανευρίσκεται σε μη κωδικοποιούσες περιοχές (με ενδεχόμενη ρυθμιστική δράση για την γονιδιακή έκφραση), συχνότερα σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές δομές συμπεριλαμβανομένου του προμετωπιαίου φλοιού και πιθανώς σχετίζονται με τα ιδιαίτερα λειτουργικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου εγκεφάλου (Levchenko et al. 2018).



Εικόνα 4: Γενετικές και φαινοτυπικές μεταβολές στην ανθρώπινη γενεαλογία (από Enard, 2016).



Οι μελέτες του γονιδιώματος σε σχέση με την ανάπτυξη ανθρώπινου εγκεφάλου και κυρίως του φυλογενετικά εξελιγμένου νεοφλοιού αφορούν κυρίως συστήματα μοντέλων από ποντίκια, καθώς η μελέτη νεογνικών ανθρώπινων ιστών ή ιστών χιμπατζήδων είναι σπάνια, κυρίως για λόγους ηθικής δεοντολογίας. Ωστόσο, η αλματώδης πρόοδος της γενετικής μηχανικής με τις νέες βιοτεχνολογίες γονιδιωματικής τροποποίησης (gene editing) (Macdonald et al. 2014) και δημιουργίας επαγόμενων ολοδύναμων βλαστοκυττάρων (induced pluripotent stem cells - iPSCs) (Wunderlich, et al. 2014) επιτρέπουν την διερεύνηση εξελικτικών διαφορών μεταξύ ανθρώπου και πρωτεύοντων. Οι ήδη υπάρχουσες μελέτες συγκλίνουν στο ότι η αύξηση – επέκταση του νεοφλοιού στον άνθρωπο προκύπτει πιθανώς από τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των προγονικών νευρικών κυττάρων και παράταση της περιόδου πολλαπλασιασμού αυτών στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο σε σχέση με τα υπόλοιπα πρωτεύοντα (Mitchell and Silver, 2018). Στην ίδια μελέτη ανασκόπησης των γενετικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην εξέλιξη του εγκεφαλικού φλοιού (εικόνα 5) αναφέρονται:

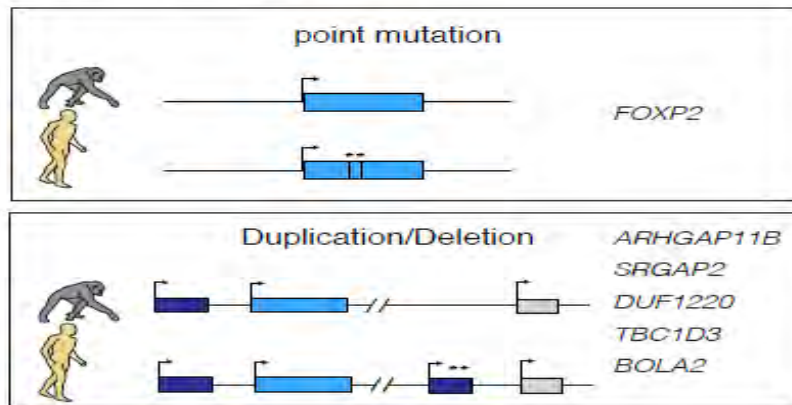
- α) γονίδια με μοναδικά προφίλ έκφρασης στον άνθρωπο, όπως ο αυξητικός παράγοντας PDGFD ή το FLRT1/3 που σχετίζεται με τη νευρωνική μετανάστευση, την επέκταση του φλοιού ή τα FGF2, TNRP1 και PTEN που επάγουν τη δημιουργία πτυχώσεων στον εγκέφαλο και επομένως το νευρωνικό δυναμικό (Mitchell and Silver, 2018).

β) παραλλαγές αριθμού αντιγράφων και μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες στον άνθρωπο. Σημαντικές ενδείξεις υπάρχουν για το γονίδιο *FOXP2* που εμπλέκεται στη λειτουργία της γλώσσας και της ομιλίας, διαφέρει κατά 2 αμινοξέα και εκφράζεται διαφορετικά σε ανθρώπους και πρωτεύοντα. Άλλα σημαντικά γονίδια στα οποία έχουν βρεθεί διπλασιασμοί αποκλειστικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα είναι το *SRGAP2* που εκφράζεται σημαντικά κατά τα πρώτα στάδια ανάπτυξης του εγκεφάλου αυξάνοντας τη νευρωνική μετανάστευση, τον σχηματισμό δενδριτών και συνάψεων που είναι ως διεργασίες σημαντικές για τη δημιουργία των κυκλωμάτων μνήμης, νόησης και το *BOLA2* που σχετίζεται με την νευροανάπτυξη και ενδεχόμενα με τον αυτισμό (Mitchell and Silver, 2018).

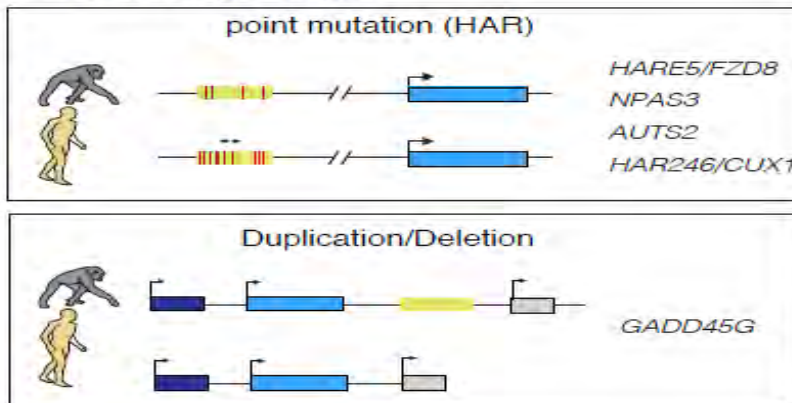
γ) μη κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος που αφορούν στην ύπαρξη μοναδικών για το ανθρώπινο γονιδίωμα ενισχυτών, αποσιωπητών ή υποκινητών με αποτέλεσμα την διαφοροποίηση στην γονιδιακή ρύθμιση. Γενικά, οι μελέτες έχουν αναδείξει πως ρυθμιστικές περιοχές που διαφέρουν στον άνθρωπο εντοπίζονται κοντά σε γονίδια που εμπλέκονται σε θεμελιώδεις αναπτυξιακές διεργασίες στον εγκέφαλο, όπως ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση. Παραδείγματα είναι η ύπαρξη ενισχυτή στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο *GADD45g* που σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των προγονικών νευρικών κυττάρων ή υποκινητή στο *GPR56*, βλάβη του οποίου στον άνθρωπο οδηγεί σε μειωμένη δημιουργία πτυχώσεων στον φλοιό. Επιπρόσθετα, από τις μελέτες των HARs έχουν βρεθεί περίπου 150 μη κωδικοποιούσες περιοχές που πιθανώς δρουν ως ενισχυτές της νευροανάπτυξης, όπως για παράδειγμα η μη κωδικοποιούσα RNA περιοχή HAR1F η οποία εκφράζεται ισχυρά στους νευρώνες Cajal-Retzius κατά τη νευροανάπτυξη στον άνθρωπο ή η HARE5 που ως ενισχυτής της FZD8 εμπλέκεται στο μονοπάτι Wnt για την αύξηση του νεοφλοιού ή οι 3 HARs που ως ιντρόνια AUTS2 πιθανώς σχετίζονται με εκδήλωση αυτισμού (Mitchell and Silver, 2018).

Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση γενετικών μηχανισμών εξέλιξης και εμπλεκόμενων γονιδίων (διαθέσιμο από: Mitchell Caitlyn, Silver Debra L. Enhancing our brains: Genomic mechanisms underlying cortical evolution. Seminars in Cell and Developmental Biology <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.08.045>)

### A Coding changes



### B Noncoding changes



Ορισμένες μελέτες έχουν επιχειρήσει να συνδέσουν τα ιδιαίτερα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του ανθρώπου με τη γενετική τους βάση και τους υποκείμενους μοριακούς μηχανισμούς. Το γονίδιο *FOXP2* έχει συσχετιστεί ισχυρά με την ομιλία (Graham and Fisher, 2015), ενώ η ανεύρεση αντικατάστασης 2 βάσεων στο *FOXP2* είναι σταθερή στον άνθρωπο σε σχέση με τους προγόνους του, στους οποίους δεν συναντώνται και ενδεχόμενα αυτό να υποδηλώνει εξελικτικά θετική φυσική επιλογή (positive selection) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της λειτουργίας της γλώσσας (Zhang et al. 2002). Επισημαίνεται πως το *FOXP2* έχει συνδεθεί με διαδικασίες μάθησης και την ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση στο ραβδωτό σώμα και δείχνει μοναδικό προφίλ έκφρασης στην συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή για τον άνθρωπο (Schreiweis et al. 2014). Επιπλέον, για τη λειτουργία της γλώσσας φαίνεται να παίζει ρόλο το γονίδιο *CNTNAP2*, που υπερεκφράζεται στον προμετωπιαίο φλοιό, η επιγενετική ρύθμιση του οποίου διαφέρει ως προς το επίπεδο μεθυλίωσης μεταξύ ανθρώπων και χιμπατζήδων (Schneider et al. 2014). Μολονότι υπάρχει πλήθος μελετών για άλλα γονίδια που πιθανώς να έχουν επικρατήσει μέσω φυσικής επιλογής και σχετίζονται με την ανθρώπινη νόηση και

συμπεριφορά (Konopka and Geschwind, 2010), τα ευρήματα δεν είναι σαφή και συχνά δεν επιβεβαιώνονται.

Η αναζήτηση της γενετικής βάσης της εξέλιξης του ανθρώπινου εγκεφάλου βρίσκεται σε μάλλον πρώιμο ερευνητικό στάδιο. Ωστόσο, φαίνεται πως η ανθρώπινη νόση σχετίζεται ισχυρά με γενετικούς τόπους που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό των νευρώνων, την μετανάστευση σε συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές και την μεταξύ τους διασύνδεση. Γενετικές και επιγενετικές μεταβολές που παρατηρούνται φυλογενετικά αμιγώς στον άνθρωπο και σχετίζονται με τη νευρωνική ανάπτυξη και τη δομική οργάνωση του εγκεφάλου ίσως αποτελούν το κλειδί της κατανόησης της εξελικτικής διαδικασίας στο ανθρώπινο είδος. Πέραν των νέων βιοτεχνολογιών και των δυνατοτήτων ανάλυσης του γονιδιώματος σε πρωτεύοντα και άλλα είδη, οι μελέτες κλινικών φαινοτύπων με μείζονα και προεξάρχουσα τη διαταραχή των νοητικών λειτουργιών στον άνθρωπο, είτε πρόκειται για νευροεκφυλιστικές, όπως η Alzheimer's, είτε για νευροαναπτυξιακές, όπως ο αυτισμός και η σχιζοφρένεια, δύναται να παρέχουν επιπλέον στοιχεία στην αναζήτηση μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται στη νόση και τη γλώσσα (Konopka and Geschwind, 2010).

### **2.3 Η υπόθεση της εξέλιξης στη Σχιζοφρένεια**

Οι ερευνητές έχουν προ πολλών ετών διατυπώσει την υπόθεση σχετικά με το «εξελικτικό παράδοξο» (evolutionary paradox) της σχιζοφρένειας (Huxley, 1964; Crow, 2000). Το κεντρικό ερώτημα αφορά στο πως η σχιζοφρένεια επιβιώνει στο ανθρώπινο είδος καθώς έχει υψηλή κληρονομησιμότητα αλλά δεν συνεπάγεται κάποιο εξελικτικό πλεονέκτημα, αφού αντίθετα σχετίζεται με μειωμένη αναπαραγωγή και γονιμότητα μεταξύ των πασχόντων, επιφέροντας σοβαρή έκπτωση και αυξημένη πρόωρη θνητότητα. Επιπλέον, η επικράτησή της είναι διαχρονικά και διαπολιτισμικά σταθερή κάτι που επιτείνει την «παραδοξότητα» ως προς την επιβίωσή της, καθώς δεν φαίνεται να προσφέρει κάποιο όφελος επιβίωσης σε συγκεκριμένους πληθυσμούς υπό συγκεκριμένες περιβαλλοντικές συνθήκες. Αντίθετα, ανθρωπολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η σχιζοφρένεια έχει παρατηρηθεί και σε απομονωμένους πληθυσμούς, όπως αυτών των Αυστραλών Αβοριγίνων, ενισχύοντας την υπόθεση ότι εδραιώθηκε ήδη από τις απαρχές του ανθρώπινου είδους, πριν την γενετική απομόνωση των φυλών (Jablensky et al.

1992). Το γεγονός ότι ο φαινότυπος της σχιζοφρένειας, που στον πυρήνα του συνίσταται σε διαταραχή του λόγου και της νόησης, δεν παρατηρείται σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα οδήγησε στη διατύπωση της υπόθεσης ότι η σχιζοφρένεια είναι μοναδική για το ανθρώπινο είδος και ίσως αποτελεί «**ανεπιθύμητο υποπαράγωγο**» κατά την εξελικτική διαδικασία ανάπτυξης των ανώτερων νοητικών λειτουργιών στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ίδια η σχιζοφρένεια ίσως συνεπάγεται πλεονεκτήματα για το ανθρώπινο είδος και αποτελεί αποτέλεσμα διαδικασίας της φυσικής επιλογής. Στο πλαίσιο αυτό η αναζήτηση της βάσης της γενετικής και νευροβιολογικής διαφοροποίησης που συνετέλεσε στην εξέλιξη του ανθρώπινου είδους και παράλληλα στην ενδεχόμενη ανάδυση της σχιζοφρένειας, αποτελεί κατά πολλούς ειδικούς το «άγιο δισκοπότηρο» και το κλειδί για την αιτιολογική φύση της διαταραχής.

Η εξελικτική υπόθεση σύνδεσης της σχιζοφρένειας με τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες, έχει έναρξη κυρίως από τον Crow, ο οποίος υποστήριξε πως η σχιζοφρένεια είναι το «τίμημα» του ανθρώπου για τη ανάπτυξη της γλώσσας και του λόγου. Κατά τον Crow, οι κοινές ρίζες της σχιζοφρένειας και της ανάπτυξης της γλώσσας εντοπίζονται στην ασυμμετρία μεταξύ των δύο ημισφαιρίων ως απόρροια μετάλλαξης στις ομόλογες περιοχές των φυλετικών χρωμοσωμάτων (Crow, 2000). Συγκεκριμένα, ενώ η ημισφαιρική επικράτηση είναι απαραίτητη για να αναπτυχθεί η γλώσσα, η ελλατωματική επικοινωνία / συνδεσιμότητα μεταξύ των ημισφαιρίων μπορεί να συνεπάγεται μειωμένη ικανότητα λόγου και σκέψης και συνεπακόλουθα ευαλωτότητα για την εμφάνιση της διαταραχής εξηγώντας συμπτώματα όπως οι ακουστικές ψευδαισθήσεις που αφορούν την παρερμηνευτική αντίληψη ότι η σκέψη ακούγεται ως φωνή έξωθεν του μυαλού (Angrilli et al. 2009). Μολονότι πολλές μελέτες έχουν συνδέσει την εγκεφαλική ασυμμετρία με τη διεργασία της γλώσσας στη σχιζοφρένεια (DeLisi et al. 1997; Oertel-Knöchel and Linden, 2011), δεν είναι σαφής αφενός ο νευροβιολογικός μηχανισμός συσχέτισης και αφετέρου πλέον γνωρίζουμε πως η ασυμμετρία δεν αποτελεί μοναδικό χαρακτηριστικό για τον άνθρωπο, καθώς παρατηρείται και σε άλλα πρωτεύοντα. Είναι πιθανόν ωστόσο όχι η ασυμμετρία καθαυτή αλλά ο βαθμός της να σχετίζεται με την μοναδικότητα των ανθρωπίνων χαρακτηριστικών της γλώσσας και της σχιζοφρένειας (Corballis, 2009). Άλλοι ερευνητές έχουν εστιάσει στην εγκεφαλική αναδιοργάνωση του σύγχρονου εγκεφάλου σε σχέση με αυτόν του Homo Neanderthalensis, με έμφαση στην αύξηση του προμετωπιαίου φλοιού

και την δημιουργία νέων νευρωνικών κυκλωμάτων, ως σημαντικός μηχανισμός για την ανάπτυξη της γλώσσας και ενδεχομένως της σχιζοφρένειας (Boeckx and Benítez-Burraco, 2014). Ο Pearlson διατύπωσε την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια αποτελεί διαταραχή του φυλογενετικά νεοφυή για τον ανθρώπινο εγκέφαλο συνειρμικού φλοιού, καθώς αυτός συνιστά εξελικτικά πρόσφατη ομάδα φλοιϊκών περιοχών (οπισθοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, άνω κροταφικός φλοιός, κάτω βρεγματικός λοβός) υψηλής διασύνδεσης και μείζονος λειτουργικότητας ως προς τον συντονισμό της μνήμης εργασίας, της γλώσσας και της προσοχής (Pearlson et al. 1996). Επιπλέον, μία συναφής ενδιαφέρουσα προσέγγιση αφορά στην ελλειμματική κοινωνική νόηση που βρίσκεται στο επίκεντρο της σχιζοφρενικής έκπτωσης. Η κοινωνική νόηση σχετίζεται διαχρονικά με την ικανότητα του ανθρώπου να αλληλεπιδρά, να οργανώνεται σε κοινωνίες, να δημιουργεί τέχνη και πολιτισμό. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι το έλλειμμα των σχιζοφρενών για κοινωνική αλληλεπίδραση και ενσωμάτωση, οφείλεται στην διαταραγμένη μετωποκροταφική και μετωποβρεγματική διασυνδεσιμότητα, η απαρτίωση της οποίας σχετίζεται εξελικτικά με την εξέλιξη του κοινωνικού εγκεφάλου (Burns, 2004).

Από τα παραπάνω καθίσταται φανερό ότι οι κυριότερες εξελικτικές υποθέσεις για τη γέννηση της σχιζοφρένειας βασίζονται στην υπόθεση ότι αποτελεί αποτέλεσμα δομικής ή / και λειτουργικής «βλάβης» του εγκεφαλικού φλοιού και της διασύνδεσης μεταξύ περιοχών του. Με βάση την Δαρβινική θεωρία περί φυσικής επιλογής, ένας τέτοιος φαινότυπος θα έπρεπε να είχε εξαφανιστεί, καθώς συνεπάγεται σημαντική δυσκολία για την επιβίωση του ανθρώπου. Το γεγονός ότι η σχιζοφρένεια επιμένει, διαχρονικά και διαπολιτισμικά όπως ειπώθηκε παραπάνω, οδήγησε σε υποθέσεις περί πιθανής ύπαρξης αντισταθμιστικών πλεονεκτημάτων στους ίδιους τους ασθενείς ή σε κοντινούς συγγενείς αυτών που φέρουν γενετική ευαλωτότητα. Φαινοτυπικά στοιχεία που πιθανώς σχετίζονται με γονίδια κινδύνου ίσως σχετίζονται με την εξελικτική πορεία του ανθρώπου, βιολογικά και πολιτισμικά. Για παράδειγμα, η παρανοϊκότητα που αποτελεί κοινό σύμπτωμα στην ψύχωση, ενδεχόμενα λειτουργούσε προστατευτικά στον πρωτόγονο άνθρωπο για την διατήρηση υπερεγρήγορης στην αντίχνευση επικείμενης απειλής από άγρια ζώα ή άλλες φυλές (Green and Phillips, 2004). Παρόμοια, η αποκλίνουσα συμπεριφορά, ο ιδιαίτερος ή ακατανόητος τρόπος σκέψης, η ύπαρξη οραμάτων και η ακατάληπτη ομιλία των σαμάνων τους έφερνε σε υψηλή ιεραρχικά κοινωνική

κλίμακα στις πρώτες κοινωνίες, καθώς θεωρούνταν ως ο συνδεδεμένος κρίκος με το θείο και το μεταφυσικό (Polimeni and Reiss, 2002). Μία ακόμη υπόθεση που έχει διατυπωθεί είναι αυτή της «αυτο-εξημέρωσης» (self-domestication), κατά την οποία συμπεριφορικές μεταβολές του ανθρώπου που αφορούσαν στην μείωση της επιθετικότητας και στην «εξημέρωση», οδήγησαν σε ανατομική και νευροβιολογική μεταμόρφωση μέσω διαφοροποίησης της δράσης των ορμονών του στρες στον εγκέφαλο, ευνοώντας το έδαφος για την ανάπτυξη νοητικών ικανοτήτων, γλώσσας και πολιτισμού (Brüne, 2007). Επιπρόσθετα, ο ιδιαίτερος, μη κοινός τρόπος σκέψης και αντίληψης έχει συνδεθεί με την ευφυΐα και τη δημιουργικότητα και έχει αποτελέσει αντικείμενο μελετών ως προς την πιθανή συσχέτιση με τη σχιζοτυπία, η οποία συναντάται σε συγγενείς νοσούντων από σχιζοφρένεια (Nettle, 2001; 2006). Η υπόθεση ότι μη νοσούντα άτομα με υψηλούς δείκτες σχιζοτυπίας έχουν εξελικτικό πλεονέκτημα και συντηρούν την σταθερή συχνότητα της σχιζοφρένειας αντισταθμίζοντας τα μειονεκτήματά της έτυχε υψηλής δημοτικότητας, ωστόσο δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μεγάλες μελέτες (Haukka et al. 2003). Τέλος, έχουν αναφερθεί και υποθέσεις ότι η σχιζοφρένεια πιθανώς να προσφέρει προστασία έναντι άλλων ασθενειών, όπως ο καρκίνος (Hodgson et al. 2010), με ισχυρότερη ένδειξη για τον καρκίνο του πνεύμονα (Luo et al. 2015), ή η ρευματοειδής αρθρίτιδα (Lee et al. 2015), χωρίς ωστόσο να προκύπτουν σαφή ευρήματα από τη βιβλιογραφία.

Το ερώτημα περί εξελικτικής επιβίωσης της σχιζοφρένειας παραμένει ανοιχτό, καθώς η δαρβινική θεωρία περί φυσικής επιλογής δεν προσφέρει μια ικανοποιητική και πλήρη εξήγηση για το μοντέλο της νόσου. Η προσέγγιση της ανταγωνιστικής πλειοτροπίας (antagonistic pleiotropy), που αφορά στην περίπτωση φαινοτύπων που καθορίζονται από πολλαπλά αλληλία τα οποία αυξάνουν την εξελικτική καταλληλότητα (evolutionary fitness) για ένα χαρακτηριστικό και ταυτόχρονα την μειώνουν για ένα άλλο, ίσως παρέχει μια πληρέστερη ερμηνεία. Ενδεχομένως, η γενετική ποικιλότητα που αφορά σε πολλαπλά αλληλόμορφα κινδύνου να διατηρείται και είναι μάλλον εξελικτικά ουδέτερη, καθώς οι επιβλαβείς δράσεις των αλληλίων, που αυξάνουν το ρίσκο για εμφάνιση ψύχωσης, πιθανώς αντισταθμίζονται από θετικές επιδράσεις για άλλα χαρακτηριστικά, όπως είναι η ευφυΐα (Keller and Visscher, 2015). Παρόμοια, καθώς διαφορετικές εξελικτικές διεργασίες έχουν αφήσει το

γενετικό τους αποτύπωμα στο ανθρώπινο γονιδίωμα, εξελικτικοί γενετικοί μηχανισμοί όπως η μεταλλαξιγένεση (mutation - selection - drift) και η εξισορροπούσα επιλογή (balancing selection) δύναται να προσφέρουν στοιχεία σχετικά με τη περίπλοκη γενετική βάση της σχιζοφρένειας (Keller, 2018).

#### **2.4 Γονιδίωμα και εξέλιξη του εγκεφάλου στη Σχιζοφρένεια**

Καθώς η διεθνής έρευνα επικεντρώνεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της γενετικής «μετάβασης» από τους πίθηκους και τα κοντινά συγγενικά πρωτεύοντα στο σύγχρονο άνθρωπο, αναζητάται ταυτόχρονα η ανάδυση της σχιζοφρένειας παράλληλα με τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες του εξελιγμένου εγκεφάλου. Πλέον, πέρα από τη γνώση ότι η βάση της σχιζοφρένειας είναι στο μεγαλύτερο βαθμό γενετική και κληρονομική, είναι σαφές ότι ο κίνδυνος για την εκδήλωση του φαινοτύπου της συνίσταται σε ένα μεγάλο αριθμό αλληλομόρφων, συμπεριλαμβανομένων και των κοινών αλληλομόρφων, τα οποία έχουν μικρή επίδραση και ενδεχόμενα μπορούν να ανιχνευθούν από ευρείες μελέτες συσχέτισης GWAS στο γονιδίωμα. Οι GWAS παρέχουν τη δυνατότητα να εντοπιστούν αλληλόμορφα γονιδίων που εμφανίστηκαν κάποια στιγμή κατά την εξελικτική πορεία του ανθρώπινου είδους και σε συγκεκριμένο σημείο γενεαλογικού διαχωρισμού από λοιπά πρωτεύοντα ή και από άλλα είδη (Bailey and Eichler, 2006). Αυτό είναι εφικτό μέσω μεθοδολογίας σύγκρισης του γονιδιώματος του σύγχρονου ανθρώπου με αυτό των Neanderthals ή άλλων πρωτευόντων που στοχεύει στην ανίχνευση εξελικτικά νέων και αρχαίων γενετικών περιοχών που υπέστησαν μεταβολές, ακόμα και σε επίπεδο SNPs, κατά την εξελικτική διαδικασία. Από τις μεταβολές αυτές, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται σε αυτές που σχετίζονται με τη νευροανάπτυξη, νευρογένεση και νευρωνική μετανάστευση, συναπτογένεση και νευρωνική συνδεσιμότητα, καθώς αυτές αφορούν την ανάπτυξη του σύγχρονου εγκεφάλου και συνδέονται με τη σχιζοφρενική νόσο που χαρακτηρίζεται ως νευροαναπτυξιακή (Murray and Lewis, 1987) με πολλά ελλείμματα στη νευρωνική ανάπτυξη και διασύνδεσης κυκλωμάτων που αντανακλά παθολογικές διαδικασίες εγκεφαλικής ωρίμανσης (Weinberger, 1987). Υποστηρίζεται ότι οι περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού και οι μεταξύ των νευρωνικές διασυνδέσεις που επηρεάζονται περισσότερο στη σχιζοφρένεια είναι αυτές που έχουν εξελιχθεί πιο πρόσφατα στον άνθρωπο (Burns, 2006; Mattson,



2014) και σχετίζονται με την ανάπτυξη της γλώσσας και της νόησης. Οι μέχρι τώρα μελέτες προσπαθούν να διευκρινίσουν τους γενετικούς μηχανισμούς που σχετίζονται εξελικτικά στην εκδήλωση του πολύπλοκου φαινοτύπου της σχιζοφρένειας και αυτές παρατίθενται παρακάτω. Στόχος της περιγραφικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να εντοπίσει και να περιγράψει τις μεταβολές του γονιδιώματος του εγκεφάλου από τα πρωτεύοντα και τις ανθρωπίδες στον σύγχρονο άνθρωπο με σκοπό την ανεύρεση εξελικτικών καταβολών της σχιζοφρένειας. Η αναζήτηση αφορά την περίοδο μετάβασης στον σύγχρονο άνθρωπο από τους κοντινούς προγόνους / συγγενείς στο γενεαλογικό δέντρο (π.χ. ανθρωπίδες ή πιθήκους) και όχι από άλλα είδη (π.χ. θηλαστικά ή ποντίκια), ώστε αφενός να είναι πιο στοχευμένη και αφετέρου γιατί αυτή η περίοδος φαίνεται να έχει το μεγαλύτερο εξελικτικό ενδιαφέρον ως προς την ανάδυση των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών και πιθανής διαταραχής αυτών, όπως έχουμε στη σχιζοφρένεια.

Ως προς την μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την επιλογή γενετικών μελετών της σχιζοφρένειας και εξέλιξης του εγκεφάλου διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του Pubmed. Για την αναζήτηση των κατάλληλων μελετών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω όροι : (Schizophrenia) AND (Gene Studies) AND (Evolution). Συμπεριλήφθηκαν συγκριτικές μελέτες του γονιδιώματος του σύγχρονου ανθρώπου σε σχέση με άλλες ανθρωπίδες (κυρίως Homo Neanderthalensis) και άλλα πρωτεύοντα όσον αφορά γενετικούς τύπους που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση σχιζοφρένειας. Μετά την μελέτη των περιλήψεων αποκλείστηκαν, όπως φαίνεται και στην εικόνα 6, τα άρθρα τα οποία:

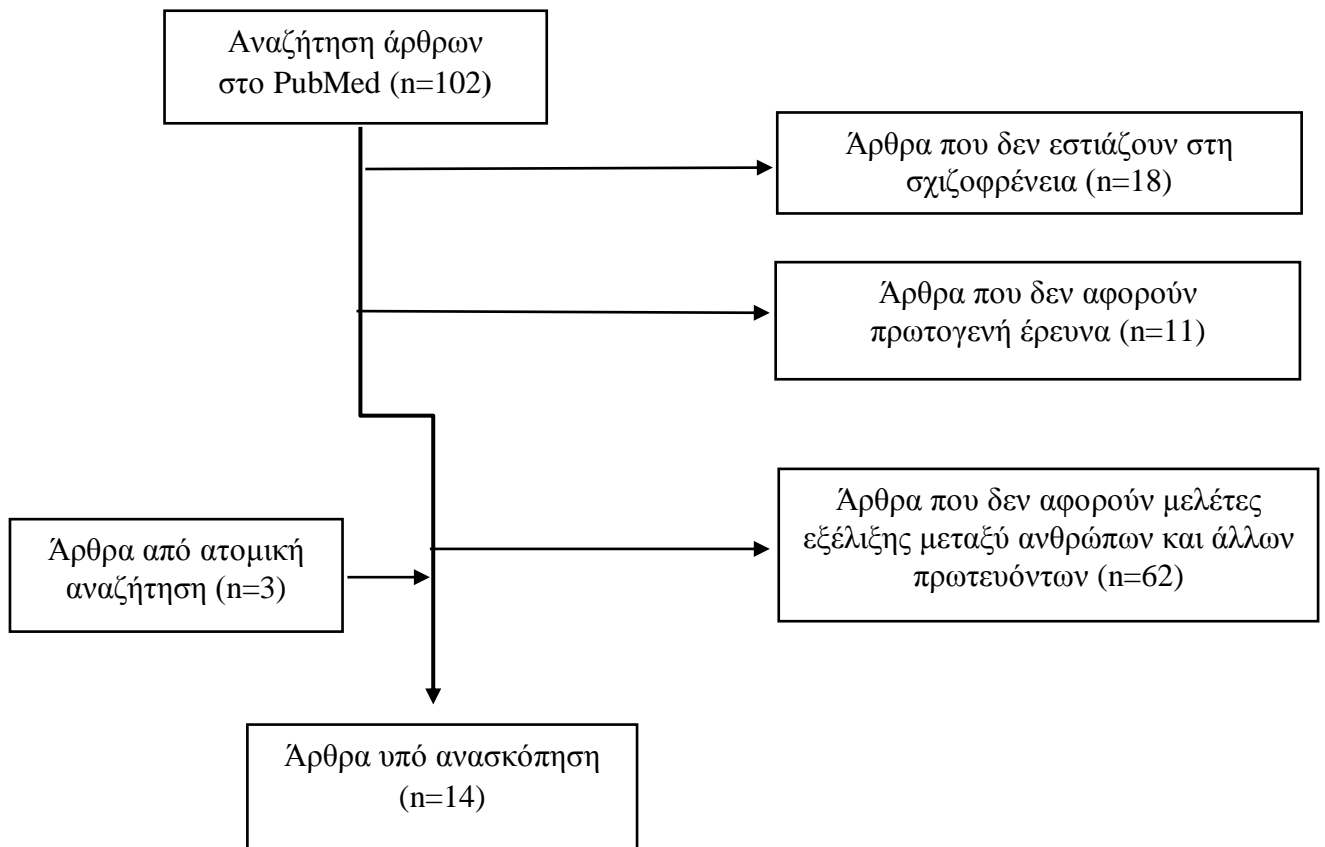
α) δεν αφορούσαν σε μελέτες για τη σχιζοφρένεια, αλλά για άλλες διαταραχές του νευρικού συστήματος (π.χ. αυτισμός ή Alzheimer's).

β) δεν αφορούσαν πρωτογενή έρευνα αναζήτησης γενετικών διαφορών, αλλά αφορούσαν κυρίως άρθρα ανασκόπησης γύρω από μία ερευνητική υπόθεση σε σχέση με την αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας και πιθανές εξελικτικές της καταβολές.

γ) αφορούσαν συγκριτικές μελέτες γονιδιώματος μεταξύ ανθρώπου και μη πρωτευόντων (π.χ. τρωκτικών ή θηλαστικών) ή μελέτες μεταξύ πληθυσμών (π.χ. γενετικές διαφορές μεταξύ Ευρωπαίων και Ασιατών), καθώς οι παραπάνω μελέτες

μπορεί να παρέχουν πληροφορία σε σχέση με την ετερογένεια της σχιζοφρένειας, αλλά όχι για την κοινή για τους ανθρώπινους πληθυσμούς εξελικτική της ρίζα.

Εικόνα 6. Διάγραμμα Ροής της Συστηματικής Ανασκόπησης



Οι μελέτες προς ανάλυση στην παρούσα διπλωματική εστιάζουν τόσο σε γενετικούς όσο και σε επιγενετικούς παράγοντες που έχουν καθοριστική επίδραση στην ανάπτυξη της σχιζοφρένειας παράλληλα με την εξέλιξη του ανθρώπινου εγκεφάλου. Μερικές εξ αυτών ακολουθούν μεθοδολογία με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής (bioinformatics) κατά την οποία χρησιμοποιούνται στοιχεία από τις μεγάλες GWAS μελέτες σε πολυπληθή δείγματα ασθενών με σχιζοφρένεια για την μελέτη των αντίστοιχων αλληλίων κινδύνου και σύγκριση αυτών με στατιστικά εργαλεία εξελικτικών δεικτών οι οποίοι προκύπτουν από την ανάλυση του γονιδιώματος των *Homo Neanderthalensis* και των άλλων πρωτευόντων. Συγκεκριμένα, τους κυριότερους δείκτες που παρέχουν πληροφορίες για την εξέλιξη του ανθρώπινου γονιδιώματος αποτελούν:

α) οι HARs που, όπως περιγράφηκε παραπάνω, είναι συνήθως μη κωδικοποιούντα μικρά τμήματα DNA που, ενώ διατηρούνται μέχρι και τον χιμπατζή, παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό διαφοροποίησης με αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων στο ανθρώπινο γονιδίωμα και αποτελούν γενωμικά ίχνη των ιδιαίτερων

- χαρακτηριστικών της ανθρώπινης εξέλιξης (Pollard et al. 2006). Κυρίως αφορούν την πρόσφατη εξελικτική περίοδο, δηλαδή έπειτα από το διαχωρισμό των ανθρωπιδών από τον πίθηκο (περίπου 15 εκατομμύρια έτη πριν) μέχρι και 200.000 έτη, οπότε εκτιμάται η εμφάνιση του σύγχρονου ανθρώπου. Οι περιοχές των HARs γειτνιάζουν με γονίδια που εμπλέκονται στη ρύθμιση των εγκεφαλικών νοητικών λειτουργιών.
- β) οι SDs (Segmental Duplications - τμηματικοί διπλασιασμοί) που αφορούν σε μικρό αριθμό επαναλήψεων τμημάτων του DNA, σχετίζονται με πρωιμότερη εξελικτική περίοδο των πρωτεύοντων περίπου 35-40 εκατομμύρια έτη πριν σηματοδοτώντας τη διαφοροποίηση των αρχαιότερων ανθρωπιδών από άλλα πρωτεύοντα και συνδέονται με την εμφάνιση νευρογνωστικών διαταραχών (Marques-Bonet et al. 2009).
- γ) τα Ohnologs (Ohno) είναι γονίδια που προκύπτουν ως αποτέλεσμα διπλασιασμού του γονιδιώματος, συναντώνται συχνά σε CNVs που σχετίζονται με νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως σχιζοφρένεια ή νοητική υστέρηση (Makino and McLysaght, 2010), συνδέονται με τις απαρχές της εξέλιξης των σπονδυλωτών περίπου 500 εκατομμύρια πριν και η σπουδαιότητα τους έγκειται στο ότι ο διπλασιασμός συνιστά την κύρια πηγή νέων γονιδίων στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς με συχνότερη από τυχαία την εμφάνισή τους και στους ανθρώπους (Singh et al. 2014).
- δ) το NSS (Neanderthal selective sweep) score που προκύπτει από την στατιστική διαφοροποίηση στην αντιστοίχιση του ανθρώπινου γονιδιώματος με αυτό των Neanderthals και των άλλων πρωτεύοντων (Green et al. 2010) με αποτέλεσμα να παρέχει ενδείξεις για φυσική επιλογή π.χ. σε αλληλίες που συναντώνται με σχετική υπεραντιπροσώπηση στο σύγχρονο άνθρωπο και όχι σε προγόνους αυτού.
- ε) οι DMRs (Differentially Methylated Regions) που αποτελούν περιοχές του DNA στις οποίες παρατηρούνται πρότυπα διαφοροποιημένης μεθυλίωσης του DNA στον άνθρωπο σε σχέση με τις ανθρωπίδες παρέχοντας πληροφορίες σε σχέση με την εξέλιξη της επιγενωμικής και την ρύθμιση του γονιδιώματος από περιβαλλοντικές επιδράσεις κατά την εξελικτική διαδικασία. Υπολογίζονται περί τις 2000 περιοχές διαφορετικής μεθυλίωσης στον σύγχρονο άνθρωπο σε σχέση με τους προγόνους του (Gokhman et al. 2014)
- στ) οι ECRs (Evolutionary Conserved Regions) που αποτελούν περιοχές του γονιδιώματος υψηλής διατήρησης κατά την εξελικτική πορεία από τα σπονδυλωτά

έως τον άνθρωπο και μέσω ταυτόχρονης σύγκρισης του γονιδιώματος πολλών σπονδυλωτών αντλούνται πληροφορίες ως προς πιθανές εξελικτικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ειδών (<https://ecrbrowser.dcode.org/>).

Οι ερευνητικές υποθέσεις των μελετών αφορούν συγκριτικές αναλύσεις μεταξύ ανθρώπου και ανθρωπιδών / πρωτεύοντων είτε για ολόκληρο το γονιδίωμα είτε για επιμέρους τμήματά του του είτε για συγκεκριμένα γονίδια που έχουν ενοχοποιηθεί για αύξηση κινδύνου για την εμφάνιση σχιζοφρένειας. Στόχος των περισσότερων μελετών είναι η απάντηση σε σημαντικά ερευνητικά ερωτήματα εάν τα αλληλία κινδύνου για νόσηση είναι εξειδικευμένα για τον άνθρωπο στην εξελικτική αλυσίδα, σε ποια περίοδο και με ποιους μηχανισμούς επιλογής της εξελικτικής διεργασίας έλαβε χώρα η γενετική διαφοροποίηση, με ποια νευροβιολογικά μονοπάτια και ποιες λειτουργίες του εγκεφάλου σχετίζονται. Οι εν λόγω μελέτες παρατίθενται στον πίνακα 3 και τα σημαντικότερα συμπεράσματά τους περιγράφονται παρακάτω.

Πίνακας 3: Συγκριτικές μελέτες γονιδιώματος μεταξύ ανθρώπων και ανθρωπιδών / πρωτεύοντων

Συγγραφείς	Δείγμα	Ανάλυση εξελικτικών παραμέτρων	Κύρια ευρήματα
<b>Srinivasan et al. 2017</b>	α) SNPs από μελέτες GWAS του PCG για σχιζοφρένεια και άλλους κλινικούς φαινοτύπους β) HARs, SDs και Ohnos από αντίστοιχες βάσεις δεδομένων	Συγκριτική ανάλυση HARs, SDs και Ohnos με γνωστά αλληλία ρίσκου για σχιζοφρένεια από τις μελέτες GWAS	Η εξελικτική προέλευση των αλληλιών κινδύνου για σχιζοφρένεια δεν εντοπίζονται πριν τον φυλογενετικό διαχωρισμό ανθρώπων και χιμπατζήδων.
<b>Banerjee et al. 2018</b>	α) Δεδομένα από GWAS για σχιζοφρένεια και άλλους κλινικούς φαινοτύπους β) Δεδομένα από μελέτη για περιοχές διαφορετικής μεθυλίωσης (DMRs) μεταξύ ανθρώπων και Neanderthals, Denisovans	Συγκριτική ανάλυση DMRs με γνωστά αλληλία ρίσκου για σχιζοφρένεια από τις μελέτες GWAS	Γενετικές περιοχές με διαφοροποιημένα επίπεδα μεθυλίωσης του DNA κατά την πρόσφατη ανθρώπινη εξέλιξη είχαν συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια.
<b>Cocchi et al. 2016</b>	Δεδομένα από συστηματική ανασκόπηση για 139 γονίδια και 261 βιολογικά μονοπάτια που εμπλέκονται στο συνοπτικό κλάδεμα και συσχέτιση τους με κίνδυνο για σχιζοφρένεια σε δείγμα 9,490 ατόμων	Συγκριτικές γενετικές αναλύσεις σε ανθρώπους, χιμπατζήδες και ποντικούς και ανάλυση εμπλεκόμενων βιολογικών μονοπατιών μέσω Gene Ontology	4 γονίδια (DLG1, NOS1, THBS4 και FADS1) νεότερης εξελικτικής εμφάνισης και 17 μονοπάτια συσχετίστηκαν ισχυρά με το συναπτικό κλάδεμα στη σχιζοφρένεια, με κύρια έκφραση στο νευροπίλημα και τον υπόκαμπο του εγκεφάλου.
<b>Dubertret et al. 2010</b>	Ανάλυση 11 SNPs των γονιδίων DRD2 και ANKK1 σε μελέτη συσχέτισης 144 ασθενών με σχιζοφρένεια και 142 μαρτύρων και ανισορροπία σύνδεσης	Ανάλυση αλληλουχιών του ANKK1 σε 3 είδη πρωτεύοντων από βάση δεδομένων.	Το ANKK1 είναι χαρακτηριστικό της ανθρώπινης γενεαλογικής εξέλιξης με δύο αλληλία του (rs2242592, rs1800497) να

	σε 108 τριάδες		συνδέονται με ρίσκο για σχιζοφρένεια.
<b>Gianfrancesco et al. 2016</b>	Ανάλυση από GWAS για ανεύρεση SNPs στην περιοχή 1p21.3 και συγκεκριμένα του microRNA MIR137	Ανάλυση βιοπληροφορικής για ανεύρεση περιοχών εξελικτικής διατήρησης (ECR) στην περιοχή 1p21.3 και συγκεκριμένα του microRNA MIR137	Ανεύρεση 7 μη κωδικοποιουσών περιοχών του MIR137 υψηλής εξελικτικής διατήρησης με ρυθμιστικό ρόλο για την ανάπτυξη του εγκεφάλου και εμφάνιση σχιζοφρένειας.
<b>Guo et al. 2009</b>	Βιοπληροφορική ανάλυση για SNPs του DTNBP1 σε άτομα με σχιζοφρένεια μέσω του HarMap.	Ανάλυση σε σπονδυλωτά, πρωτεύοντα και άνθρωπο των αντίστοιχων SNPs για το DTNBP1	Το ανθρώπινο DTNBP1 έχει διαφορετική μη κωδική αλληλουχία και περισσότερα μεταγραφώματα από όσο άλλα είδη.
<b>Guffanti et al. 2018</b>	Ανάλυση RNA για την έκφραση των μεταθετών στοιχείων (TE) από την περιοχή του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC) από 9 άτομα με σχιζοφρένεια και 10 ψυχιατρικά μη νοσούντες μάρτυρες.	Συγκριτική γονιδιωματική ανάλυση σε ανθρώπους, πρωτεύοντα και τρωκτικά για την διατήρηση των αλληλουχιών TE.	Διαπιστώθηκε διαφορετική έκφραση 1689 TEs στο DLPFC των ασθενών με σχιζοφρένεια με πιθανές επεκτάσεις για τον ρόλο των TEs στις εγκεφαλικές δομές και λειτουργίες. Χιλιάδες TEs φαίνεται πως εμφανίστηκαν πιο πρόσφατα και πιθανώς σχετίζονται εξέλιξη του ανθρώπινου εγκεφάλου.
<b>Sehgal, 2017</b>	Το DAOA ως γονίδιο που σε σειρά μελετών εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας	Ανάλυση αλληλίων και ισομορφών του DAOA σε πρωτεύοντα και άλλα είδη ζώων από βάση δεδομένων.	Το γονίδιο DAOA απουσιάζει από τα μη πρωτεύοντα.
<b>Song et al. 2018</b>	Ανάλυση για CNVs στην περιοχή CACNA1C, που έχει συνδεθεί με τη σχιζοφρένεια, όπου δεν παρατηρούνται μεταλλάξεις από μελέτες αλληλουχίας DNA	PCR σε 6 χιμπαντζήδες για αλληλούχιση της συγκεκριμένης περιοχής του CACNA1C	Ενώ στον άνθρωπο ανευρίσκονται 10 αντίγραφα του τμήματος στο χιμπαντζή μόλις ένα. Εξελικτικές διεργασίες συνετέλεσαν πιθανώς στην επανάληψη του τμήματος στην περιοχή κινδύνου του CACNA1C.
<b>Vamathevan et al. 2008</b>	Γενομική ανάλυση 3079 κωδικοποιών γονιδίων γνωστή mRNA αλληλουχία	Συγκριτική ανάλυση των 3079 ορθόλογων γονιδίων σε άνθρωπο, χιμπαντζή, ποντίκι, αρουραίο και σκύλο προς ανίχνευση ενδείξεων για φυσική επιλογή.	SNPs στο γονίδιο PIK3C2G στο μονοπάτι της φωσφοϊνοσιτόλης και το αλληλίο Q399 της πρωτεΐνης XRCC1 που εμπλέκεται με τη επιδιόρθωση βάσεων και τη νευρωνική απόπτωση, σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και πιθανώς έχουν υποστεί φυσική επιλογή.
<b>Xu et al. 2015</b>	α) SNPs από μελέτες GWAS του PCG για την σχιζοφρένεια β) HARs από αντίστοιχες βάσεις δεδομένων	Συγκριτική ανάλυση HARs με γνωστά αλληλία ρίσκου για σχιζοφρένεια από τις μελέτες GWAS	Τα γονίδια πλησίον των HARs στα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα είναι εμπλουτισμένα για αλληλία κινδύνου για σχιζοφρένεια και είναι υπό εξελικτική πίεση για επιλογή (selective pressure). Από δείγματα του προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται πως τα γονίδια αυτά εντοπίζονται εντός και στο κέντρο ενός συνόλου αλληλοεπιδρώντων γονιδίων, αναδεικνύοντας νέα μοτίβα διασύνδεσης στον εξελιγμένο ανθρώπινο εγκέφαλο.
<b>Pardinas et al. 2018</b>	SNPs από την ανάλυση του PCG από το δείγμα CLOZUK που αποτελείται από 11,260	Βιοπληροφορική ανάλυση των SNPs με μεθόδους μετρήσεων φυσικής εξέλιξης και σύγκρισης με γονιδίωμα	Διαπιστώθηκε ότι τα κοινά αλληλία που ενοχοποιούνται για σχιζοφρένεια βρίσκονται σε

	περιστατικά σχιζοφρένειας και 24,542 μάρτυρες	Neanderthal	γονίδια υπό ισχυρή επιλεκτική πίεση και παρασηνιακή επιλογή (background selection).
<b>Srinivasan et al. 2016</b>	SNPs από μελέτες GWAS του PCG για την σχιζοφρένεια	Βιοπληροφορική ανάλυση χρησιμοποιώντας το εργαλείο NSS για σύγκριση με το γονιδίωμα των Neanderthal	Δώδεκα γενετικές περιοχές ρίσκου παρουσίασαν υψηλότερο εμπλουτισμό για σχιζοφρένεια σε σχέση με άλλους φαινοτύπους και συσχετίστηκαν με περιοχές χαμηλού NSS κάτι που συνεπάγεται πιθανώς διαδικασία φυσικής επιλογής.
<b>Crespi et al. 2007</b>	Προεπιλογή 76 γονιδίων που παρουσιάζουν από τη βιβλιογραφία ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης με την εμφάνιση σχιζοφρένειας	Συγκριτικές γενετικές αναλύσεις σε ανθρώπους, χιμπατζήδες και άλλα πρωτεύοντα.	Ευρήματα για φυσική επιλογή των 28 από 76 γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των DISC1, DTNBP1 and NRG1, που εμπλέκονται ισχυρά στη παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

SNPs: single nucleotide polymorphisms; GWAS: genome wide association studies; PGC: Psychiatric Genomics Consortium; HARs: human accelerated regions, SD: Segmental duplications; Ohno: Ohnologs ; DMRs: differentially methylated regions; ECR: Evolutionary Conserved Regions; DLPFC: Dorso-Lateral Prefrontal Cortex; TE: transposable elements; DAOA: D-amino acid oxidase activator; CNV: copy-number variants; PIK3C2G: phosphoinositide-3-kinase; NSS: Neanderthal selective sweep

Η σημαντική μελέτη των Xu et al. προσπάθησε να διερευνήσει για τυχόν ύπαρξη επικάλυψης των SNPs μεταξύ των HARs και GWAS στη σχιζοφρένεια υπό το σκεπτικό ότι τα γονίδια ή οι ρυθμιστικές αλληλουχίες αυτών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας θα εκφράζονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο και όχι στον εγκέφαλο των άλλων ανθρωπιδών ή πρωτευόντων. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι οι HARs (που υπόκεινται σε ταχεία εξελικτική διαφοροποίηση) συνόρευαν με γενετικές περιοχές με υψηλό εμπλουτισμό σε γονίδια που συσχετιζόταν με τη σχιζοφρένεια και ότι αυτές βρίσκονται υπό εξελικτική πίεση επιλογής (selective pressure) (Xu et al. 2015). Οι περιοχές αυτές βρέθηκαν να έχουν υψηλή διατήρηση στα πρωτεύοντα κάτι που συνεπάγεται ότι πιθανώς ρυθμιστικές αλληλουχίες πλησίον των συνδεδεμένων με τη σχιζοφρένεια γονιδίων μεταβλήθηκαν κατά την εξέλιξη, με τροποποίηση της έκφρασης και της λειτουργίας τους στον άνθρωπο. Τα σχετικά γονίδια κινδύνου για σχιζοφρένεια που βρέθηκαν εμπλουτισμένα στις περιοχές HARs αφορούσαν κυρίως γονίδια που ρυθμίζουν την συναπτική λειτουργία και πλαστικότητα όπως τα *CNTN4* και *IGSF98* ή το *GRIN2A* που εμπλέκεται στη γλουταμινεργική μεταβίβαση. Επιπρόσθετα, από την ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι από ένας αριθμός από αυτά τα γονίδια πλησίον των HARs είχε κοινή έκφραση σε ένα γονιδιακό ρυθμιστικό

δίκτυο της ανασταλτικής GABA νευρομεταβίβασης (Xu et al. 2015) το οποίο παρουσιάζει ρυθμιστική δυσλειτουργία και συσχέτιση με τα νοητικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια (Roussos et al. 2012). Τέλος, διερευνήθηκε η τοπολογική οργάνωση των πλησίον των HARs γονιδίων σχιζοφρένειας και διαπιστώθηκε ότι αυτά βρίσκονται στο κέντρο της μεγαλύτερης διασυνδεδεμένης γονιδιακής μονάδας (interconnected gene module) με κύρια έκφραση στον προμετωπιαίο φλοιό. Το τελικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι διατηρημένα κατά την εξελικτική διαδικασία γονίδια απέκτησαν στον σύγχρονο άνθρωπο νέα ρυθμιστικά μοτίβα και ιδιαίτερη συνδεσιμότητα σε ένα γενετικό δίκτυο που αφορά στη λειτουργία του εγκεφάλου στον προμετωπιαίο φλοιό και σχετίζονται με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας (Xu et al. 2015).

Σε δύο άλλες σημαντικές μελέτες, η ερευνητική ομάδα του Srinivasan διερεύνησε εξελικτικούς δείκτες σε σχέση με τον ανθρώπινο εγκέφαλο και τη σχιζοφρένεια συγκρίνοντας το γονιδίωμα ανθρώπων χρησιμοποιώντας αποτελέσματα των GWAS για την σχιζοφρένεια και πρωτεύοντων μέσω του NSS (Srinivasan, et al. 2016) και μέσω των HARs, Ohno και SDs (Srinivasan, et al. 2017). Στην μελέτη του 2016 συγκρίθηκε ο εμπλουτισμός για γονίδια σχετιζόμενα με σχιζοφρένεια, (από μελέτες GWAS για περίπου 1.0–2.5 εκατομμύρια SNPs) σε σχέση με άλλους φαινοτύπους (από αντίστοιχες μελέτες για διπολική διαταραχή, μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής - υπερκινητικότητα, νόσο Alzheimer's, ημικρανία, πολλαπλή σκλήρυνση, νόσο Crohn, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, ύψος, δείκτη μάζας σώματος, αρτηριακή πίεση, ολική χοληστερόλη – τριγλυκερίδια) σε γενετικές περιοχές διαφοροποίησης από το γονιδίωμα των Neanderthals (Srinivasan, et al. 2016). Διαπιστώθηκε ότι ο εμπλουτισμός ήταν ισχυρότερος για τη σχιζοφρένεια και τα αλλήλια ρίσκου βρέθηκαν με μεγαλύτερη επικράτηση σε περιοχές με χαμηλό NSS score, δηλαδή που έχουν υποστεί διαδικασία φυσικής επιλογής. Επίσης, οι παραλλαγές σε γονίδια εγκεφάλου με χαμηλό NSS score σχετίστηκαν με μεγαλύτερη ευαλωτότητα για τη νόσο σε σχέση με άλλα γονίδια που σχετίζονται με εγκεφαλικές λειτουργίες. Τα γονίδια αυτά με χαμηλό NSS εμπλέκονται σε νοητικές λειτουργίες και διαταραχές αυτών, όπως το *FOXP1* (μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στην νευροανάπτυξη και σχετίζεται με τη λειτουργία της γλώσσας και την εμφάνιση αυτισμού), το *GATAD2B* (μεταγραφικός αναστολέας που σχετίζεται με νοητική υστέρηση), το *MEF2C* (επαγωγέας μεταγραφής που συνδέεται ψυχοκινητική

καθυστέρηση), τα *SORCS3*, *C10orf76* (σχετίζονται με εμφάνιση Alzheimer's) και τα σχετιζόμενα με σχιζοφρένεια *DPYD* (καταβολισμός θυμίνης και ουρακίλης), *ZNF804A* (πρωτεΐνη zinc finger με άγνωστη λειτουργία), *NRXN1* (ανήκει στην οικογένεια των νευρεξινών, πρωτεϊνών κυτταρικής πρόσδεσης), *NRG3* (ανήκει στις νευρεγουλίνες με δράση στον υποδοχέα της ERBB4), and *VRK2* (ανήκει στις πρωτεϊνικές κινάσες της σερίνης). Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επιβίωση των αλληλίων ευαλωτότητας για σχιζοφρένεια συνδέεται, πιθανώς μέσω μηχανισμών πολυγενικής προσαρμογής (polygenic adaptation) με την εξελικτική διαφοροποίηση του ανθρώπινου εγκεφάλου από τους Neanderthals (Srinivasan, et al. 2016). Σε συνέχεια της έρευνας αυτής, η ίδια ομάδα θέλησε να προσδιορίσει το χρονικό σημείο διαφοροποίησης και εξέλιξης του ανθρώπινου γονιδιώματος με την διερεύνηση των SNPs γονιδίων που ενέχονται στη σχιζοφρένεια στις περιοχές HARs, SDs και Ohno. Τα ευρήματα δεν ανέδειξαν σαφή συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών ευαλωτότητας με τις εξελικτικούς αυτούς δείκτες, αν και υπάρχει σαφής εμπλουτισμός των αντίστοιχων γονιδίων για τις περιοχές αυτές, κάτι που οδήγησε τους συγγραφείς στην ερμηνεία ότι η εξελικτική προέλευση της σχιζοφρένειας δεν εντοπίζεται νωρίτερα του διαχωρισμού του ανθρώπου από τους πιθήκους αλλά, σε συμφωνία με την μελέτη του 2016 στις πιο πρόσφατες περιόδους εξέλιξης (Srinivasan, et al. 2017).

Σε αντίθεση με το συμπέρασμα των Srinivasan et al. ότι τα αλληλία κινδύνου για σχιζοφρένεια προήλθαν μέσω διαδικασίας φυσικής επιλογής, μια πρόσφατη μελέτη του Pardiñas et al. υποστηρίζει ότι η παρασκηνιακή επιλογή (background selection), που αφορά στην απώλεια γενετικής ποικιλομορφίας λόγω αρνητικής φυσικής επιλογής εξαιτίας σύνδεσης (linkage) με αλληλία παθογένειας, είναι ο πιθανότερος εξελικτικός μηχανισμός εμφάνισης και επιβίωσης αυτών (Pardiñas et al, 2018). Συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή διαπίστωσε για πρώτη φορά ότι τα αλληλία κινδύνου για εμφάνιση σχιζοφρένειας είναι εμπλουτισμένα σε μη ανεκτικά γονίδια απώλειας λειτουργικότητας (Loss-of-Function intolerant genes), τα οποία έχουν λιγότερους λειτουργικούς πολυμορφισμούς και οι μεταλλάξεις αυτών οδηγούν πιο συχνά σε παθολογική έκφραση και κλινικούς φαινοτύπους π.χ. νευροαναπτυξιακές διαταραχές (Petrovski et al. 2013). Οι κοινές αυτές παραλλαγές υπολογίστηκε ότι αντιστοιχούν σε ένα 30% της κληρονομησιμότητας βάσει των SNPs στη σχιζοφρένεια και η επιβίωσή τους μπορεί να ερμηνευτεί από το ότι ενώ η διαδικασία επαναλαμβανόμενης επιλογής (recurrent selection) απομακρύνει



απλοτύπους σε περιοχές χαμηλού ανασυνδυασμού που περιλαμβάνουν παθολογικά αλληλία, από την άλλη επιτρέπει τα ίδια αλληλία χάριν της ποικιλομορφίας να επανεμφανίζονται προκαλώντας απώλεια λειτουργίας στα γονίδια που τις φέρουν (Pardiñas et al. 2018). Τα κυριότερα ευρήματα αφορούσαν σε ομάδες γονιδίων σχετιζόμενα με την πρωτεΐνη συνδρόμου ευθραύστου X (FMRP) που ως mRNA πρωτεΐνη αναστέλλει την μετάφραση από mRNA στόχους εμποδίζοντας τη μεταγραφή πλήθους προ- και μετασυναπτικών πρωτεϊνών, με το σύμπλοκο καναλιών ιόντων ασβεστίου και το σύμπλοκο των σεροτονινεργικών υποδοχέων HT2C. Η ίδια μελέτη δεν βρήκε συσχέτιση των αλληλιών με γενετικές περιοχές εξελικτικής μεταβολής στο γονιδίωμα των Neanderthals όπως στην εργασία των Srinivasan et al. 2016, υποστηρίζοντας ότι η παρασκηνιακή επιλογή δεν απορρέει από μηχανισμούς θετικής φυσικής επιλογής (Pardiñas et al. 2018). Ωστόσο, άλλες μελέτες στο παρελθόν έχουν υποστηρίξει ότι διαδικασίες θετικής φυσικής επιλογής είναι αυτές που οδηγούν τις εξελικτικές δυνάμεις προς την επιβίωση των αλληλιών ευαλωτότητας της σχιζοφρένειας (Crespi et al. 2007; Vamathevan et al. 2008), αν και αυτές έχουν υποστεί μεθοδολογική κριτική, καθόσον δεν χρησιμοποιούν τα δεδομένα των GWAS και περιορίζονται σε ένα συγκεκριμένο αριθμό γονιδίων που έχουν ένδειξη ότι εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια.

Πρόσφατες μελέτες που έχουν επικεντρωθεί στις επιγενετικές ρυθμίσεις έχουν επιβεβαιώσει τις μακροχρόνιες επιδράσεις του περιβάλλοντος στην εξέλιξη του ανθρώπινου γονιδιώματος σε σχέση με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. Στην πρώτη εξ αυτών χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τις μελέτες GWAS για τη σχιζοφρένεια και άλλους 11 κλινικούς φαινότυπους (μεταξύ αυτών για διπολική διαταραχή, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας, ρευματοειδή αρθρίτιδα, στοιχεία για λιπιδαιμικό προφίλ, αρτηριακή πίεση, ύψος, δείκτης μάζας σώματος) και διερευνήθηκε κατά πόσο τα συνδεόμενα με τον φαινότυπο αλληλία εμπλουτιζόταν σε περιοχές που είχαν υποστεί σημαντικές μεταβολές μεθυλίωσης κατά την ανθρώπινη εξέλιξη μέσω των DMRs, δηλαδή σύγκρισης των διαφορετικά μεθυλιωμένων περιοχών στο ανθρώπινο γονιδίωμα με αυτό των Neanderthals και Denisovans (Banerjee et al. 2018). Διαπιστώθηκε ότι στατιστικά σημαντική συσχέτιση είχαν μόνο τα SNPs σε γονίδια που αφορούσαν τη σχιζοφρένεια και μόνο για το ανθρώπινο γονιδίωμα σε περιοχές που μεταβλήθηκαν κατά την εξέλιξη από τους Neanderthal (με βάση τη σύγκριση με το NSS score), καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι στην πρόσφατη περίοδο εξέλιξης του Homo Sapiens η

επιγενωμική εξέλιξη σχετίζεται, μέσω διαφορετικής μεθυλίωσης γενετικών περιοχών πιθανώς και στο πλαίσιο περιβαλλοντικών επιδράσεων, με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και την εμφάνιση της σχιζοφρένειας. (Banerjee et al. 2018)

Έπειτα από ανάλυση των βιολογικών διεργασιών (pathway analysis) στις οποίες ενέχονται τα εμπλεκόμενα γονίδια που είχαν εξελικτικά τη σημαντικότερη επιγενετική ρύθμιση, παρατηρήθηκε συσχέτιση με δύο σηματοδοτικά μονοπάτια, του μηχανισμού νευρωνικής σηματοδότησης CREB (cAMP response element-binding protein) που είναι παράγοντας ρύθμισης της μεταγραφής των γονιδίων και του μηχανισμού νευρωνικής μακροπρόθεσμης ισχυροποίησης (long-term potentiation) που είναι παράγοντας ενίσχυσης των συνάψεων βασισμένος σε μοτίβα δραστηριότητάς των. Παρόμοια, σε μια πρόσφατη μελέτη των Guffanti et al. επιβεβαιώθηκε ο ρόλος της επιγενετικής ρύθμισης στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και την εμφάνιση της σχιζοφρένειας κατά την διαδικασία της εξέλιξης του ανθρώπου. Οι ερευνητές μελέτησαν την έκφραση των μεταθετών στοιχείων TEs (transposable elements) στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) ασθενών με σχιζοφρένεια και συνέκριναν την έκφρασή τους χρησιμοποιώντας γενετικούς χάρτες των *Homo sapiens*, του χιμπαντζή και πιθήκου *bonobo* (Guffanti et al. 2018). Τα TEs αφορούν αλληλουχίες DNA οι οποίες μεταγράφονται σε RNA μετάγραφο και μετά σε πανομοιότυπο δίκλωνο συμπληρωματικό DNA μέσω ανάστροφης μεταγραφής, αποτελούν σημαντικό τμήμα του ρυθμιστικού γονιδιώματος και εμπλέκονται στη νευρογένεση και τη νευροανάπτυξη (Bodea et al. 2018) και πιθανώς στην παθογένεια της σχιζοφρένειας (Bundo et al. 2014). Εκ της μελέτης προέκυψε ότι 1,689 TEs είχαν διαφορετική έκφραση στον DLPFC των ασθενών με σχιζοφρένεια και η πλειοψηφία αυτών αφορούσε ιντρόνια 1137 κωδικοποιών γονιδίων, μεταξύ των οποίων τα *FOXP1* και *FOXP2* (σημαντικοί μεταγραφικοί παράγοντες λόγος και γλώσσα). *NRG3* (ανήκει στις νευρεγουλίνες με δράση στον υποδοχέα της *ERBB4* και συσχέτιση με τη σχιζοφρένεια) *ARHGAP11B* (σχετίζεται με τον πολλαπλασιασμό των νευρωνικών κυττάρων και τη δημιουργία πτυχώσεων στο νεοφλοιό), *CNTNAP2* (κωδικοποιεί νευρεξίνες και εμπλέκεται με διαταραχές ομιλίας, αυτισμό), *DYRK1A* (μαθησιακές δυσκολίες, αυτισμός). Επιπρόσθετα, φάνηκε πως παρόλο που εκατοντάδες χιλιάδες TEs διατηρήθηκαν εκατομμύρια χρόνια κατά την εξέλιξη, υπήρχαν και χιλιάδες ενεργά TEs που εμφανίστηκαν πιο πρόσφατα στην εξέλιξη του ανθρώπου και ίσως είναι αυτά που σχετίζονται με την ανάδυση των ανώτερων νοητικών λειτουργιών και

πιθανώς της σχιζοφρένειας (Guffanti et al. 2018). Σε συνέχεια των μελετών για εξελικτικά αποτυπώματα σε επίπεδο επιγενετικής ρύθμισης, οι Gianfrancesco et al. ανέφεραν 7 μη κωδικοποιούσες ECRs με πιθανή ρυθμιστική δράση στην περιοχή MIR137 που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια και εκφράζονται σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου (Gianfrancesco et al. 2016).

Άλλες μελέτες εστίασαν πρώτιστα σε αλληλία ρίσκου γονιδίων που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και δευτερευόντως αναζήτησαν πιθανές εξελικτικές τους καταβολές. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η μελέτη των Dubertret et al. που ανέφεραν πως το *ANKK1*, το οποίο σχετίζεται με τη ντοπαμινεργική σύνθεση και 2 αλληλία αυτού με αυξημένο κίνδυνο σχιζοφρένειας, είναι προϊόν της εξελικτικής πορείας του σύγχρονου ανθρώπου (Dubertret et al. 2010), του Sehgal που ανέφερε πως το σχετιζόμενο με την γλουταμινεργική μεταβίβαση *DAOA* απουσιάζει από τα μη πρωτεύοντα (Sehgal, 2017), των Guo et al. που βρήκε ότι το *DTNBPI*, που σχετίζεται με οικογενή τύπο σχιζοφρένειας, έχει διαφορετική μη κωδική αλληλουχία και περισσότερα μεταγραφώματα στον άνθρωπο από ότι σε άλλα είδη (Guo et al. 2009), ενώ πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη των Song et al. ανάλυσης CNVs στην περιοχή *CACNA1C*, που ρυθμίζει τη δραστηριότητα των αντλιών ασβεστίου, στην οποία διαπιστώθηκε ότι πολλαπλά αντίγραφα του τμήματος *CACNA1C* στον άνθρωπο, σε σύγκριση με τον χιμπατζή στον οποίο ανευρίσκεται μόλις ένα, σχετίζονται με την εξελικτική του διαφοροποίηση και ενδεχόμενα με την νευρωνική συνδεσιμότητα και τη σχιζοφρένεια (Song et al. 2018). Η ερευνητική ομάδα των Cocchi et al. επιχείρησε να διερευνήσει την υπόθεση των συναπτικού κλαδέματος στη σχιζοφρένεια από την εξελικτική σκοπιά, εξετάζοντας ένα αριθμό γονιδίων που εμπλέκεται στην εγκεφαλική αυτή διεργασία συγκρίνοντάς τα στο γονιδίωμα του ανθρώπου, των χιμπατζήδων και ποντικών. Τα ευρήματα κατέδειξαν ότι 4 νεότερης εξελικτικής εμφάνισης γονίδια (*DLG1*, *NOS1*, *THBS4* και *FADS1*), που εκφράζονται κυρίως στο νευροπίλημα και τον υπόκαμπο του εγκεφάλου, σχετίζονται πιθανώς με την εμφάνιση σχιζοφρένειας (Cocchi et al. 2016).

Συμπερασματικά, το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι το δυναμικό αποτέλεσμα περίπλοκων εξελικτικών διεργασιών και προσαρμογής και η διερεύνηση εξίσου περίπλοκων φαινοτυπικών παραγώγων του, όπως η σχιζοφρένεια, αποτελεί πρόκληση. Από τις μέχρι τώρα μελέτες δεν υπάρχει ομοφωνία για το αν η θετική

φυσική επιλογή, η επιλεκτική πίεση ή η παρασκηνιακή επιλογή αποτελούν την οδηγό δύναμη για την ανάδυση και επιβίωση των πολυμορφισμών κινδύνου για τη σχιζοφρένεια. Καταδεικνύεται ωστόσο από μελέτες σύγκρισης του γονιδιώματος του σύγχρονου ανθρώπου με αυτό των ανθρωπιδών και άλλων πρωτεύοντων και με χρήση των αντίστοιχων δεικτών εξέλιξης, ότι τα αλληλία ευαλωτότητας συναντώνται συχνότερα σε γενετικές περιοχές που έχουν εξελιχθεί πρόσφατα στο ανθρώπινο γονιδίωμα και επηρεάζουν τις εγκεφαλικές λειτουργίες. Οι εξελικτικές διαφοροποιήσεις στις ρυθμιστικές περιοχές των γονιδίων φαίνεται ότι έχουν μείζονα ρόλο στην εκδήλωση του φαινοτύπου της σχιζοφρένειας, όπως επίσης και οι εξελικτικές μεταβολές στην τοπολογική οργάνωση και διασύνδεση των γονιδίων. Αντίστοιχα ευρήματα δεν αναφέρονται για άλλους κλινικούς φαινοτύπους που εξετάστηκαν, κάτι που αποτελεί επιπλέον σημαντική ένδειξη για την ισχυρή συσχέτιση της εξέλιξης του εγκεφάλου και τη σχιζοφρένεια. Οι πολυμορφισμοί ευαλωτότητας γονιδίων σχετιζόμενων με σχιζοφρένεια που έχουν διαφοροποιηθεί εξελικτικά συνδέονται με μείζονες εγκεφαλικές διεργασίες (νευρωνικός πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, συναπτογένεση, συναπτικό «κλάδεμα») και τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες (λόγος, γλώσσα, νόηση) και εκφράζονται κυρίως σε περιοχές κεντρικής σπουδαιότητας για τον εγκέφαλο, αλλά και για την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός. Με βάση τα παραπάνω, η ανάδυση νέων μοτίβων γονιδιακής ρύθμισης, λειτουργίας και αλληλεπίδρασης στο σύγχρονο εγκέφαλο μέσω των επίδρασης εξελικτικών μηχανισμών φαίνεται σχετίζεται με την διαφοροποίηση των λειτουργιών του και την ανάπτυξη του σχιζοφρενικού φαινοτύπου. Αν και οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν στο ότι τα ίδια γονίδια, που οδήγησαν στα «ανώτερα» ανθρώπινα χαρακτηριστικά, αναπτύχθηκαν κατά τον φυλογενετικό διαχωρισμό από τον χιμπαντζή και κυρίως μεταγενέστερα από τον Neanderthal και διαμόρφωσαν την ευαλωτότητα προς νόσηση, σαφώς υπάρχει αρκετός δρόμος ακόμα να κατανοηθεί η γενετική βάση της σχιζοφρένειας και να συσχετιστεί με ένα γενετικό χάρτη της εξέλιξης του εγκεφάλου. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έρευνες σε μη πρωτεύοντα (που δεν αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας μελέτης) ή σε γενετικά τροποποιημένα μοντέλα ζώων είναι εξαιρετικά χρήσιμες ως προς την ανεύρεση γενετικών τόπων που εμπλέκονται στην εξέλιξη του εγκεφάλου, όπως στην περίπτωση του νευροαναπτυξιακού NPAS3 που κωδικοποιεί μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος συσχετίζεται με νευροαπεικονιστικές βλάβες στη

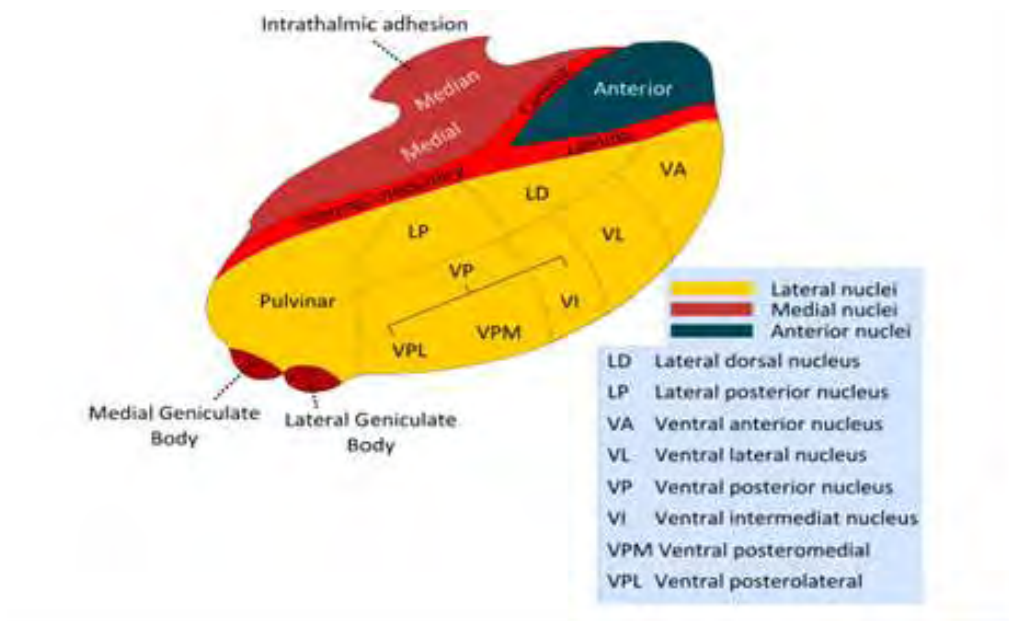
σχιζοφρένεια (Bernier, D et al. 2014) και βρέθηκε να έχει τις περισσότερες εξελικτικά διαφοροποιημένες ρυθμιστικές αλληλουχίες στο ανθρώπινο γονιδίωμα (Kamm et al. 2013). Η ραγδαία ανάπτυξη της γενετικής και βιοπληροφορικής με τις μελέτες GWAS στον άνθρωπο αλλά και στα πρωτεύοντα συντελεί στην βελτίωση της μεθοδολογίας και των δυνατοτήτων εκπόνησης ερευνών που θα στοχεύουν στην ανίχνευση των γενωμικών περιοχών εξελικτικής σπουδαιότητας για την κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών της σχιζοφρένειας. Στο πλαίσιο αυτό, μία ερευνητική προσέγγιση ενδιαφέροντος αποτελεί η εστιασμένη μελέτη περιοχών του εγκεφάλου που συσχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και έχουν αναπτυχθεί και διαφοροποιηθεί σημαντικά κατά την εξέλιξη του σύγχρονου ανθρώπου, όπως ο θάλαμος.

### **3.1 Ο θάλαμος ως κλειδί για την παθογένεια της Σχιζοφρένειας**

Η σχιζοφρένεια θεωρείται από την φύση της ως μια καθολική διαταραχή του εγκεφάλου, καθώς πέρα από την πληθώρα συμπτωμάτων ως προς τον λόγο, αντίληψη, νόηση, συναίσθημα, συσχετίζεται με δομικές και λειτουργικές διαταραχές σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου και κυρίως όσον αφορά την μεταξύ τους διασύνδεση (Kelly et al. 2018). Η διαταραχή της νευρωνικής διασύνδεσης (η οποία αντανάκλα βλάβες σε επίπεδο νευροανατομίας, νευρομεταβίβασης και κυκλωμάτων) ενδεχομένως συνεπάγεται διαταραχή της επεξεργασίας της πληροφορίας που έχει ως συνέπεια την ανάπτυξη πολλαπλών συμπτωμάτων και ελλειμμάτων που χαρακτηρίζουν τη σχιζοφρένεια (Frith, 1979; Giersch et al. 2015). Από πολλούς ερευνητές ο θάλαμος θεωρείται ως ο κεντρικός «ενορχηστρωτής» όσον αφορά την επεξεργασία της πληροφορίας μέσω της διασύνδεσής του με κοντινές και απομακρυσμένες φλοιικές δομές σε όλον τον εγκεφαλικό φλοιό και την απαρτίωση των νοητικών λειτουργιών (Hwang et al. 2017). Δομικές και λειτουργικές βλάβες στον θάλαμο έχουν συνδεθεί με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Byne et al. 2009). Καθώς η εξελικτική αναδιοργάνωση του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου και η ανάδυση ανώτερων νοητικών λειτουργιών, συμβαδίζει με την θαλαμική ανατομο - λειτουργική τροποποίηση, η εστιασμένη διερεύνηση για ανεύρεση γενετικών δεικτών εξέλιξης του θαλάμου ίσως αποτελεί κλειδί για την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας.

Ο θάλαμος ως εγκεφαλική δομή κατέχει μια ανατομικά στρατηγική θέση, καθώς βρίσκεται στο κέντρο του εγκεφάλου προερχόμενος ιστολογικά από τον διεγκέφαλο και αποτελεί κεντρικό κόμβο για ένα εκτεταμένο δίκτυο νευρωνικών κυκλωμάτων διαφόρων περιοχών του εγκεφαλικού φλοιού αλλά και υποφλοιωδών δομών, όπως του ραβδωτού σώματος, της παρεγκεφαλίδας και του στελέχους. Συνιστά κοινώς μια πύλη εισόδου / εξόδου και φιλτραρίσματος πληροφορίας και βλάβη αυτού μπορεί να επιφέρει υπερσυσσώρευση ή αδυναμία επεξεργασίας ερεθισμάτων. Υποδιαιρείται σε μια σειρά πυρήνων (κοιλιακούς και ραχιαίους) με σχετικά διακριτές λειτουργίες και διασυνδέσεις (Εικόνα 7), όπως για παράδειγμα το πλάγιο και το μέσο γονατώδες σώμα (lateral and medial geniculate body) που αποτελούν κόμβους ελέγχου αισθητηριακών ερεθισμάτων στις οπτικές και ακουστικές περιοχές του φλοιού ή ο μεσο – πλάγιος πυρήνας (medial-lateral nucleus) και το προσκεφάλαιο του θαλάμου (pulvinar) που μετέχουν σε θαλαμο – φλοιικά κυκλώματα του συνειρμικού φλοιού (Jones, 2007).

Εικόνα 7. Σχηματική αναπαράσταση των πυρήνων του Θαλάμου (διαθέσιμο από: [http://commons.wikimedia.org/wiki/User: Rocket000/SVGs/Biology/Human\\_anatomy.](http://commons.wikimedia.org/wiki/User:Rocket000/SVGs/Biology/Human_anatomy.))



Ως προς τη νευροφυσιολογία, στον θάλαμο εντοπίζονται κυρίως γλουταμινεργικοί (διεγερτικοί) και σχετιζόμενοι με το GABA (ανασταλτικοί) νευρώνες. Υποστηρίζεται ότι στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο προσαγωγές νευρώσεις από υποφλοιώδεις δομές προς τον θάλαμο σηματοδοτούν την ανάπτυξη αρχικά φλοιοθαλαμικών και εν συνεχεία θαλαμοφλοιικών απαγωγών συνδέσεων, δίνοντας έμφαση στην ομαλότητα της ωρίμανσης του θαλάμου και του φλοιού κατά την νευροαναπτυξιακή περίοδο (Byne et al. 2009). Ωστόσο, πέραν του ελέγχου της

ροής της πληροφορίας αμφίδρομα (από και προς τους πυρήνες του), ο θάλαμος διασυνδέει φλοιικές περιοχές μεταξύ τους μέσω φλοιο-θαλαμο-φλοιικών κυκλωμάτων αυξάνοντας τη σπουδαιότητά του για τον συντονισμό των νοητικών λειτουργιών και της αρτιότητας αυτών (Saalman, and Kastner, 2015). Από τα παραπάνω καθίσταται σαφές πως κάποια ανωμαλία στην θαλαμική λειτουργία μπορεί να συνεπάγεται βλάβη σε άλλες φλοιικές περιοχές ή νευρωνικά κυκλώματα και νοητικές λειτουργίες και κατ' επέκταση ενδεχόμενη δυσλειτουργία σε νευροβιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας.

Από την βιβλιογραφία καθίσταται σαφές ότι η θαλαμική δυσλειτουργία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Ήδη από το 1996, από ευρήματα μελετών τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (Positron - Emission Tomography, PET) διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η δυσλειτουργία ενός προμετωπιαίου-θαλαμο – παρεγκεφαλιδικού κυκλώματος υπό τον όρο «νοητική δυσμετρία» είναι κεντρικής σπουδαιότητας στα νοητικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια (Andreasen et al. 1996). Από τις νευροαπεικονιστικές μελέτες με μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) παρατηρείται μείωση του μεγέθους (όγκου) και κυρίως της φαιάς ουσίας του θαλάμου στη σχιζοφρένεια σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (Fornito, et al. 2009) κάτι που φαίνεται να αποτελεί άμεση επίδραση της ίδιας της διαταραχής, κατόπιν ελέγχου για παράγοντες σύγχυσης όπως φαρμακευτική αγωγή, χρονιότητα ή βαρύτητα συμπτωμάτων (Koutsouleris et al. 2008). Η μείωση του όγκου του θαλάμου είναι φανερή ήδη σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (Shepherd et al. 2012) αλλά και σε άτομα υψηλού κινδύνου για εμφάνιση της νόσου (Harrisberger et al. 2016). Σε επίπεδο δομικής συνδεσιμότητας, έχει δειχτεί από μελέτες τανυστή διαχύσεως (Diffusion Tensor Imaging, DTI) πως οι θαλαμο – μετωπιαίες και ιδιαίτερα οι θαλαμο-προμετωπιαίες διασυνδέσεις παρουσιάζουν ανωμαλίες στον εγκέφαλο των ασθενών με σχιζοφρένεια (Ellison-Wright and Bullmore, 2009). Επιπρόσθετα, σε λειτουργικό επίπεδο οι μελέτες με λειτουργική τομογραφία εγκεφάλου (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) καταδεικνύουν διαταραγμένη θαλαμική ενεργοποίηση στους ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια διαφόρων νοητικών δοκιμασιών. Συγκεκριμένα, σε μια σειρά δοκιμασιών που αφορούν την επεξεργασία πληροφορίας (Kumari et al. 2002), την μνήμη εργασίας (Choi et al. 2012) και την διατήρηση προσοχής (Liddle et al. 2006) έχει βρεθεί μειωμένη θαλαμική

δραστηριότητα στους ασθενείς, ενώ σε δοκιμασίες που αφορούν αισθητηριακά ερεθίσματα ανευρίσκεται αυξημένη δραστηριότητα σε σχέσεις με τους υγείς (Tregellas et al. 2009). Αντίστοιχα, όσον αφορά στη λειτουργική συνδεσιμότητα, οι μελέτες με MRI κατάστασης ανάπαυσης (resting state MRI, rsMRI), οι οποίες εξετάζουν την αλληλεπίδραση περιοχών εγκεφάλου όταν αυτός δεν επιτελεί κάποιο συγκεκριμένο έργο, αναφέρουν μειωμένη διασύνδεση μεταξύ θαλάμου και προμετωπιαίου φλοιού, έλικας προσαγωγίου, παρεγκεφαλίδας και αυξημένη διασύνδεση μεταξύ θαλάμου και παραίπποκάμπου (Anticevic et al. 2013) στην ομάδα των ασθενών.

Πέραν της δομικής και λειτουργικής θαλαμικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια, έχει προταθεί η εστιασμένη εξέταση όχι του θαλάμου ως ενιαία εγκεφαλική δομή αλλά των πυρήνων του, διότι επιτελούν ξεχωριστές λειτουργίες και επιπλέον αναπτύσσουν ξεχωριστά μοτίβα διασύνδεσης με άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Pergola et al. 2015). Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση μεταθανάτιων μελετών των ιστών του θαλάμου αναφέρεται ότι ενώ δεν υπάρχει σαφήνεια σχετικά με τη στερεολογική διαφοροποίηση ολόκληρου του θαλάμου, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα ότι η περιοχή του προσκεφαλαίου έχει σαφώς μειωμένο όγκο και λιγότερα κύτταρα σε άτομα με σχιζοφρένεια και ότι η παρατηρούμενη θαλαμο - φλοιική δυσλειτουργία που σχετίζεται με περιοχές του συνειρμικού φλοιϊκού κυκλώματος οφείλεται σε μεγάλο βαθμό σε δομικές μεταβολές του συγκεκριμένου αυτού πυρήνα (Dorph-Petersen and Lewis, 2017). Επίσης, σε άλλες λειτουργικές μελέτες δίνεται έμφαση στο ρόλο του μεσο – ραχιαίου πυρήνα (medialdorsal) ο οποίος ανευρίσκεται υπερ- ή υποενεργοποιημένος σε ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά τη διάρκεια νοητικών δοκιμασιών, όπως της μνήμης εργασίας, επεισοδιακής μνήμης (Andrews et al. 2006) και προσοχής (Hazlett et al. 2008). Υποστηρίζεται ότι έχει κεντρικό ρόλο για το θαλαμικο-προμετωπιαίο κύκλωμα και γενικότερα οι πυρήνες της μέσης γραμμής του θαλάμου φαίνεται ότι συντονίζουν μέσω GABA και γλουταμινεργικής νευρομεταβίβασης ένα δίκτυο σύνδεσης με τον ιπόκαμπο, τον δικτυωτό πυρήνα, την κοιλιακή καλύπτρα και τον προμετωπιαίο φλοιό, απορρυθμισμό του οποίου πιθανώς να αποτελεί νευροβιολογικό υπόστρωμα για την σχιζοφρένεια (Pergola and Suchan, 2013). Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το οξειδωτικό στρες κατά την νευρογένεση στον δικτυωτό θαλαμικό πυρήνα επιδρά αρνητικά στην ανάπτυξη νευρώνων και τη δημιουργία θαλαμοφλοιικών κυκλωμάτων και συνδέεται με την εκδήλωση σχιζοφρένειας (Steullet et al. 2017).



Στην μοναδική έως τώρα προοπτική μελέτη Ζετούς παρακολούθησης ασθενών με σχιζοφρένεια σε σχέση με υγιείς έχει δειχθεί πως υπάρχει προοδευτική επιδείνωση στην απώλεια όγκου του προσκεφαλαίου και του μεσο – ραχιαίου πυρήνα και συσχέτιση αυτών με μείωση του όγκου των αντίστοιχων φλοιικών περιοχών σύνδεσης (Cobia et al. 2017). Επισημαίνεται ότι σε σχέση με τις εξελικτικές καταβολές του θαλάμου, ο πυρήνας του προσκεφαλαίου είναι φυλογενετικά ο πιο πρόσφατος και συνεπακόλουθα και οι διασυνδέσεις του με τον νεοφλοιό είναι εξελικτικά οι νεότερες, κάτι που έχει ιδιαίτερη σημασία για την οργάνωση του εγκεφάλου και των λειτουργιών του.

### **3.2 Εξέλιξη και γενετικές μελέτες του θαλάμου στη Σχιζοφρένεια**

Μολονότι μεγάλη έμφαση έχει δοθεί στη ανάπτυξη και αναδιοργάνωση του νεοφλοιού για την εξέλιξη του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου, σημαντικές αλλαγές έχουν διαπιστωθεί και σε υποφλοιώδες επίπεδο με τον θάλαμο να έχει κεντρικό ρόλο. Στο πλαίσιο αυτό ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει η διερεύνηση γενετικών μεταβολών στους θαλαμικούς πυρήνες και σε ποιο επίπεδο η διαφοροποιημένη έκφραση και ρύθμιση γονιδίων του θαλάμου που εμπλέκονται σε οποιοδήποτε φάση ανάπτυξης και ωρίμανσης του εγκεφάλου, σχετίζονται ενδεχόμενα και με τη σχιζοφρένεια. Το συνεχώς εξελισσόμενο πεδίο της γενετικής και της απεικονιστικής γενετικής δύναται να συμβάλλει στην κατανόηση της συμβολής των γενετικών παραλλαγών στη ρύθμιση της εγκεφαλικής δομής και λειτουργίας και των κλινικών φαινοτύπων που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία τους.

Από μελέτες σε ανθρώπους και πρωτεύοντα προκύπτει ότι ο πυρήνας του προσκεφαλαίου, ο οποίος είναι ο μεγαλύτερος πυρήνας του θαλάμου, δεν παρατηρείται στα τρωκτικά, ενώ αυξάνει σε μέγεθος και λειτουργική εξειδίκευση όσο προχωρούμε εξελικτικά από τους πιθήκους στον άνθρωπο (Byne et al. 2009). Γενικότερα, οι άνθρωποι έχουν περισσότερα νευρικά κύτταρα στους πυρήνες του θαλάμου, κυρίως στο προσκεφάλαιο, στον μεσο-ραχιαίο και στους πρόσθιο-κοιλιακούς πυρήνες, αλλά σαφώς μεγαλύτερη αλλομετρική αύξηση του πυρήνα του προσκεφαλαίου αναλογικά με τον ολικό όγκο του εγκεφάλου στον άνθρωπο συγκρινόμενη με τα άλλα πρωτεύοντα (Chalfin et al. 2007). Το παραπάνω υποστηρίζεται ότι συμβαίνει στο πλαίσιο της εμβρυογενετικής διεργασίας

νευροανάπτυξης η οποία αφορά στην μετανάστευση νευρώνων από το γαγγλιονικό έπαρμα του τελεγκεφάλου (μεταβατική εγκεφαλική δομή με ρόλο στην κυτταρική και αξονική μετανάστευση σε εμβρυικά στάδια ανάπτυξης) στον πυρήνα του προσκεφαλαίου και άλλους ραχιαίους πυρήνες οι οποίοι μετέπειτα ωριμάζουν σε νευρώνες GABA (Letinic and Rakic, 2001). Η μετανάστευση αυτή νευρώνων στο προσκεφάλαιο παρατηρείται αποκλειστικά στον άνθρωπο και συνιστά μια θεμελιώδη αναπτυξιακή διεργασία μοναδικής εξελικτικής σπουδαιότητας για τον ανθρώπινο εγκέφαλο και για την διασύνδεση του θαλάμου με πληθώρα εγκεφαλικών περιοχών για την εμφάνιση των ανωτέρων νοητικών λειτουργιών (Sherwood et al. 2008).

Σε επίπεδο ανάπτυξης νευρωνικών δικτύων και αλληλεπίδρασης εγκεφαλικών περιοχών ο θάλαμος παρουσιάζει ξεχωριστά μοτίβα διασύνδεσης κατά την εξελικτική πορεία προς τη διαμόρφωση του σύγχρονου εγκεφάλου. Έχει διατυπωθεί η άποψη ότι ο συγχρονισμός και η απαρτίωση των νοητικών λειτουργιών που συνιστούν τον πυρήνα της ανθρώπινης ευφυίας οφείλονται στην ανασταλτική ικανότητα του θαλάμου στις αντίστοιχες περιοχές του εγκεφάλου μέσω της GABA νευρομεταβίβασης (Kircher and Glendenning, 2002). Σε επίπεδο διασυνδεσιμότητας, από μελέτες DTI προκύπτει πως ο ρυθμιστικός ρόλος του θαλάμου είναι κεντρικός για την οργάνωση μετωποβρεγματικών δικτύων τα οποία είναι περισσότερα ως αναλογία σε σχέση με τα μετωποκροταφικά δίκτυα όσο η εξέλιξη βαδίζει από τους πιθήκους στον άνθρωπο (Hecht et al. 2013). Επιπρόσθετα, φαίνεται πως ιδιαίτερα ο πυρήνας του προσκεφαλαίου εμπλέκεται όχι μόνο στην ανάπτυξη δικτύων για τις ανώτερες εγκεφαλικές λειτουργίες αλλά και σε πιο βασικές, όπως στη διατήρηση της όρασης. Μία ενδιαφέρουσα μελέτη σε πρωτεύοντα ανέδειξε πως ακόμα και σε περιπτώσεις βλαβών στον πρωτοταγή οπτικό φλοιό, η όραση διατηρείται μέσω της ανάπτυξης δικτύου που συνδέει τον αμφιβληστροειδή με το προσκεφάλαιο και τον μέσο κροταφικό φλοιό (Warner et al. 2015), κάτι που υποδεικνύει τον κεντρικό ρόλο του πυρήνα του προσκεφαλαίου στη αναδιοργάνωση νευρωνικών δικτύων. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σε συγκριτική μελέτη του εγκεφάλου των Neanderthals με του σύγχρονου ανθρώπου (Pearce et al. 2013) υποστηρίζεται ότι ενώ οι Neanderthals είχαν μεγάλο οπτικό φλοιό για ικανότερη αντιληπτική επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων ενδεχομένως σε βάρος άλλων νοητικών λειτουργιών, ο εγκέφαλος του σύγχρονου ανθρώπου αναδιοργανώθηκε με παρατηρούμενη μείωση του οπτικού φλοιού, ανάδυση

ισχυρών μετωπο – βρεγματο - θαλαμικών δικτύων, αύξηση του θαλαμικού μεγέθους (Pearce et al. 2013; Sherwood et al. 2008) και ιδιαίτερα του προσκεφαλαίου που ρυθμίζει την επεξεργασία οπτικών ερεθισμάτων στο νεοφλοιό σε συνεργασία με άλλες ανώτερες λειτουργίες όπως η γλώσσα (Saalman et al. 2012). Η λειτουργία του οπτικο - θαλαμικού κυκλώματος φαίνεται διαταραγμένη σε επίπεδο συνδεσιμότητας στη σχιζοφρένεια, ερμηνεύοντας σε κάποιο βαθμό την ελλειμματική επεξεργασία αισθητηριακών ερεθισμάτων που έχουν οι ασθενείς (Iwabuchi and Palaniyappan, 2017).

Οι παραπάνω μελέτες καθιστούν σαφή την σπουδαιότητα του θαλάμου για τη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας της σχιζοφρένειας στο πλαίσιο της εξέλιξης του σύγχρονου εγκεφάλου. Η αναζήτηση της γενετικής συνιστώσας των δομικών και λειτουργικών διαφοροποιήσεων του θαλάμου σε σχέση με την γενετική βάση της σχιζοφρένειας συνιστά ερευνητική πρόκληση.

Σε μια πρόσφατη σημαντική μελέτη ανασκόπησης διερευνήθηκαν γενετικές παραλλαγές σε σχέση με την γλουταμινεργική, ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση και πολλαπλά αλληλία κινδύνου από μελέτες GWAS στη σχιζοφρένεια σε σχέση με τη θαλαμική δυσλειτουργία (Pergola et al. 2015). Στην ήδη εδραιωμένη γλουταμινεργική υπόθεση στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας (Moghaddam and Javitt, 2012) προστίθεται ο ρόλος της απορυθμισμένης NMDA (N-methyl-D-aspartate) νευρομεταβίβασης (Meador-Woodruff et al. 2003) και το σταθερό εύρημα των χαμηλών επιπέδων γλουταμινεργικού (Abbott and Bustillo, 2006) στον θάλαμο. Παρόλο αυτά, σε σχέση με τις γενετικές μελέτες του γλουταμινεργικού δεν υπάρχουν σαφή ευρήματα, καθώς το αλληλίο κινδύνου GRID1rs3814614T, ενώ σχετίζεται με μειωμένη φαιά ουσία στον προμετωπιαίο φλοιό, δεν φαίνεται να επιδρά στη θαλαμική δομή (Nenadic et al. 2012), ενώ από την άλλη το GluN2C που σχετίζεται με θαλαμική υπολειτουργία του NMDAR δεν έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιζοφρένειας (Balu and Coyle, 2015). Επιπλέον γονίδια που έχουν προταθεί για διαταραγμένη γλουταμινεργική νευρομεταβίβαση στον θάλαμο είναι τα *SRR* (εκφράζει έναν NMDAR αγωνιστή), *GSTT2/MSRA* (προστατεύει τους NMDAR από οξειδωτικό stress) και τα *ARC*, *GRIA1*, *SAP-97*, *PSD-93* που συνδέονται με δημιουργία συνάψεων και πλαστικότητα, δίχως ωστόσο να επιβεβαιώνεται ξεκάθαρα ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Richard et al. 2017).

Πέραν της γλουταμινεργικής νευρομεταβίβασης, είναι γνωστό ότι ο θάλαμος στα πρωτεύοντα και στον άνθρωπο δέχεται πολλαπλές νευρώσεις από πολλά συστήματα ντοπαμινεργικών νευρώνων, φλοιωδών και κυρίως υποφλοιωδών, και εκφράζει σημαντικό γονίδιον που σχετίζονται την ντοπαμινεργική νευρομεταβίβαση (Seeman, 2013). Επισημαίνεται ότι ο ρόλος της ντοπαμίνης θεωρείται από τους πιο κεντρικούς για την εμφάνιση συμπτωμάτων, νοητικών ελλειμμάτων και την παθογένεια της σχιζοφρένειας (Brisch et al. 2014). Σε μία από τις ελάχιστες σχετικές μελέτες της ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης στον θάλαμο για το γονίδιο *COMT*, που απενεργοποιεί την ντοπαμίνη στον προμετωπιαίο φλοιό και του οποίου ο πολυμορφισμός αντικατάστασης μεθειονίνης (Met) από βαλίνη (Val) οδηγεί σε αυξημένη ντοπαμινεργική σηματοδότηση και ενδεχόμενα ψυχωσική συμπτωματολογία, βρέθηκε συσχέτιση του αλληλίου Val-*COMT* με μικρότερο θαλαμικό όγκο σε σύγκριση με το αλληλίο Met-*COMT* σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Ohnishi et al. 2006).

Πέρα από γενετικές μελέτες που αφορούν τη νευρομεταβίβαση, σημαντικά γονίδια αυξημένου κινδύνου για σχιζοφρένεια, όπως τα *DISC*, *NRGN* και *neuregulin-1*, μελετώνται σε σχέση με θαλαμική δυσλειτουργία. Το αλληλίο κυστεΐνης του *DISC*, το οποίο σε σχέση με το SNP σερίνης συσχετίστηκε με αναστολή νευρωνικής μετανάστευσης στον αναπτυσσόμενο νεοφλοιό και μείωση των δεσμίδων της λευκής ουσίας (Li et al., 2013), φαίνεται να συνδέεται με μειωμένη ανατομο-λειτουργική συνδεσιμότητα των θαλαμο – φλοιϊκών κυκλωμάτων σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Liu et al. 2013). Επιπλέον, σε μελέτη του *NRGN*, που εμπλέκεται στην συναπτική σηματοδότηση, πλαστικότητα, μνήμη και μάθηση (Huang et al. 2007) για το SNP rs1280709 που έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση ρίσκου προς σχιζοφρένεια και μείωση της φλοιϊκής πάχυνσης (Stefansson et al. 2009), βρέθηκε πως έχει πιθανή επίδραση στην εμφάνιση δομικών ανωμαλιών στον πυρήνα του προσκεφαλαίου και μεσο-ραχιαίο πυρήνα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Thong et al. 2013). Παρόμοια, το *neuregulin-1* έχει συνδεθεί με μειωμένη θαλαμοφλοιϊκή συνδεσιμότητα και ελλειμματική μνήμη εργασίας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Marengo et al. 2012). Άλλα υποψήφια γονίδια που έχουν κάποιες ενδείξεις, αν και όχι σαφείς, για θαλαμική δυσλειτουργία είναι τα *CACNA1i*, *CACNA1C*, *Serca2* τα οποία σχετίζονται με την αντλία ιόντων ασβεστίου και που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας μέσω της γένεσης κυμάτων δ που οδηγούν σε ανώμαλη

ηλεκτροεγκεφαλική δραστηριότητα (Richard et al. (2017). Τέλος, ένα αλληλίο στην περιοχή του HLA ανθρωπίνου λευκοκυτταρικού αντιγόνου (Human Leukocyte Antigens), που ανήκει στην περιοχή συστήματος μείζονος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) η οποία δίνει και το ισχυρότερο σήμα ως αλληλίο ρίσκου στην μεγαλύτερη μελέτη GWAS στη σχιζοφρένεια (Ripke et al. 2014), συσχετίστηκε με μειωμένο όγκο και ασυμμετρία του θαλάμου (Brucato et al. 2015).

Οι μελέτες γενετικής απεικόνισης προσφέρουν μια διαφορετική προσέγγιση που αφορά στη διερεύνηση της κοινής μεταβλητότητας των αλληλίων ρίσκου σε σχέση με μεταβλητές λειτουργικής ή δομικής συνδεσιμότητας. Σε μία εξ αυτών βρέθηκε ότι ο θάλαμος αποτελεί μέρος ενός δυσλειτουργικού δικτύου στη σχιζοφρένεια με ντοπαμινεργική και νευροτροφική ρύθμιση μέσω των γονιδίων *DAT* και *BDNF* αντίστοιχα (Meda et al. 2010), ενώ μια άλλη μελέτη επιβεβαίωσε την ντοπαμινεργική απορρύθμιση της θαλαμοφλοιικής συνδεσιμότητας στη σχιζοφρένεια από σχετικά αλληλία κινδύνου (Jagannathan et al. 2010). Σε μία από τις ελάχιστες προοπτικές μελέτες που έχουν διενεργηθεί αναφέρθηκε ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια, που έφεραν τον πολυμορφισμό rs2023239 του γονιδίου για τον υποδοχέα των κανναβινοειδών *CNR1* που σχετίζεται με τη διάθεση και τις νοητικές λειτουργίες, παρουσίασαν προοδευτική μείωση του θαλαμικού τους όγκου (Suarez-Pinilla et al. 2015). Σε μια σπάνια μελέτη μεταγραφώματος γονιδίων του θαλάμου στη σχιζοφρένεια σε σχέση με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (διπολική διαταραχή, κατάθλιψη) φάνηκε ότι η μεγαλύτερη απορρύθμιση γονιδιακής έκφρασης αφορούσε στη σχιζοφρένεια, ενώ γονίδια που βρέθηκαν απορρυθμισμένα αποκλειστικά στον θάλαμο των ασθενών με σχιζοφρένεια ήταν τα σχετιζόμενα με GF1, mTOR, AKT, RAS, VEGF, Wnt και με την ανοσολογική σηματοδότηση (Chu et al. 2009).

Όσον αφορά στη σύνδεση της εξέλιξης του εγκεφάλου και της θαλαμικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια έχουν διενεργηθεί ακόμα πιο λίγες μελέτες. Ως προς την μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την επιλογή γενετικών μελετών της σχιζοφρένειας στον θάλαμο και της εξέλιξης του εγκεφάλου διενεργήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βιβλιοθήκη του Pubmed. Για την αναζήτηση των κατάλληλων μελετών χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω όροι : (Schizophrenia) AND (Gene Studies) AND (Evolution) AND

(Thalamus) και δε βρέθηκε καμία σχετική μελέτη. Στο πλαίσιο αυτό και μετά από περιορισμό της αναζήτησης στους όρους (Schizophrenia) AND (Evolution) AND (Thalamus) και ατομική αναζήτηση παρατίθενται μόλις 2 γενετικές μελέτες συσχέτισης του θαλάμου με πιθανή εξελικτική σημασία για την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Σε ένα δείγμα 814 ατόμων (428 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 386 υγιείς) διενεργήθηκε λειτουργική MRI κατάσταση ανάπαυσης (rs-fMRI) με στόχο να διερευνηθούν τυχόν μεταβολές ως προς την λειτουργική συνδεσιμότητα σε ολόκληρο των εγκεφαλο σε σχέση με το φύλο και την πλαγίωση του ημισφαιρίου (Wang et al. 2018). Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως η αποκλίνουσα συνδεσιμότητα στους ασθενείς μεταβάλλεται από τα πρώτα στα επόμενα χρόνια της νόσησης με κεντρικό ρόλο για τον θάλαμο στη αναδιοργάνωση αυτή, με διαφορετικό τρόπο ανάμεσα στα δύο φύλα σε σχέση με το εγκεφαλικό ημισφαίριο εντόπισης των κέντρων διασύνδεσης κάτι που αποδόθηκε σε πιθανή επίδραση γονιδίων των φυλετικών χρωμοσωμάτων (και ενδεχόμενα του PRDM9 που ρυθμίζει τα σημεία επαφής του ανασυνδυασμού κατά την μείωση με δέσμευση αλληλουχίας DNA και είναι το μόνο γονίδιο δημιουργίας νέων ειδών στα θηλαστικά -speciation- και παρουσιάζει τον ταχύτερο ρυθμό εξέλιξης στο γονιδίωμα) (Wang et al. 2018). Σε μια άλλη μελέτη οι Boeckx και Benítez-Burraco διερεύνησαν γονίδια που πιθανώς εμπλέκονται στην εξέλιξη του εγκεφάλου και την ανάπτυξη της γλώσσας στον σύγχρονο άνθρωπο. Η υπόθεσή τους βασίστηκε στο ότι ο θάλαμος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην σφαιρικότητα του εγκεφάλου και την αναδιοργάνωση του νεοφλοιού κατά την εξέλιξη (Boeckx and Benítez-Burraco, 2014). Μεθοδολογικά, προσπάθησαν να διαμορφώσουν μια σειρά υποψήφιων γονιδίων για την υπόθεσή τους με βάση κριτήρια συσχέτισης α) με εξελικτικούς δείκτες σε σχέση με το γονιδίωμα των Neanderthals, β) με νευροανάπτυξη, διασυνδεσιμότητα και ιδιαίτερα των θαλαμικών πυρήνων, γ) με γνωστές μεταλλάξεις που να οδηγούν σε διαταραχή ως προς τη γλώσσα ή άλλες νοητικές λειτουργίες, δ) με την διαδικασία της κρανιοσυνostέωσης καθώς αυτή οδήγησε στην αύξηση του κρανίου του σύγχρονου ανθρώπου. Από τα αποτελέσματα προέκυψαν ως υποψήφια γονίδια τα *USF1*, *RUNX2*, *DLX1*, *DLX2*, *DLX5*, *DLX6*, *BMP2*, *BMP7*, *DISP1* που εμπλέκονται κυρίως στη νευρωνική μετανάστευση και διασύνδεση των GABAεργικών νευρώνων, την μορφογένεση

του κρανίου και την ανάπτυξη του θαλάμου και εμμέσως με την εμφάνιση διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια (Boeckx and Benítez-Burraco, 2014).

Η ύπαρξη γενετικών μελετών που να αφορούν τον ρόλο του θαλάμου στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και την σχιζοφρένεια είναι σπάνιες και τα αποτελέσματά τους όχι σαφή ή ισχυρά. Μεθοδολογικοί περιορισμοί υφίστανται, διότι ο θάλαμος ως υποφλοιώδης δομή, δεν είναι εύκολο να μελετηθεί σε ιστολογικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο νευροαπεικόνισης η κατάτμησή του σε πυρήνες αποτελεί πρόκληση. Παρόλο αυτά ο θάλαμος και συγκεκριμένα ο πυρήνας του προσκεφαλαίου και ο μεσο-ραχιαίος πυρήνας έχουν ιδιαίτερο εξελικτικό ενδιαφέρον για την ανάπτυξη και την οργάνωση σε δίκτυα του ανθρώπινου εγκεφάλου. Η ανασταλτική ρύθμιση των θαλαμοφλοιικών κυκλωμάτων μέσω της GABA νευρομεταβίβασης φαίνεται κομβικής σημασίας για τον συντονισμό των νοητικών λειτουργιών και την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Η έμφαση σε γονίδια του θαλάμου με αποκλίνουσα έκφραση που σχετίζονται με μοριακούς μηχανισμούς νευρωνικής μετανάστευσης κατά τη νευρογένεση, συναπτογένεσης και πλαστικότητας την κρίσιμη νευροαναπτυξιακή περίοδο, τα οποία βρίσκονται ενδεχομένως σε αλληλεπίδραση με γονίδια που εμπλέκονται με ανοσολογικούς μηχανισμούς, δείχνει ως μεθοδολογία πιο συνεπής θεωρητικά με το νευροαναπτυξιακό υπόβαθρο της σχιζοφρένειας και τα ευρήματα που υπάρχουν από τις ανθρωπολογικές και φυλογενετικές μελέτες της εξέλιξης του εγκεφάλου. Περισσότερες μελέτες γονιδιακής έκφρασης στον θάλαμο, στον θάλαμο σε σύγκριση με άλλες περιοχές του εγκεφάλου, σε σχέση με την ρυθμιστική επίδραση με άλλα γονίδια και σε σχέση με την διασυνδεσιμότητα του εγκεφάλου είναι απαραίτητες για την κατανόηση της κεντρικής σημασίας του θαλάμου και των πυρήνων του στη σχιζοφρένεια.

### **Συμπεράσματα**

Η κατανόηση της γενετικής βάσης της σχιζοφρένειας αποτελεί σημαντική ερευνητική πρόκληση, καθώς η αιτιοπαθογένεια της είναι άγνωστη και η διαχρονική και οικουμενική της επιβίωση συνιστά εξελικτικό γρίφο. Περίπου 150 έτη από την εποχή που η σχιζοφρένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά και εν συνεχεία διαπιστώθηκε η κληρονομική της φύση, πλέον γνωρίζουμε ότι η γενετική της ευαλωτότητα συνίσταται σε πολυάριθμους, κοινούς αλλά και σπάνιους

γενετικούς πολυμορφισμούς με, κατά κύριο λόγο, φυσιολογική κατανομή στο γενικό πληθυσμό. Ενώ η γενετική της συνιστώσα ως προς την παθοφυσιολογία της διαταραχής είναι μάλλον σαφής και επίσης είναι γνωστό ότι η αλληλεπίδρασή της με περιβαλλοντικούς παράγοντες οδηγεί στην εμφάνιση του κλινικού φαινοτύπου, μόνο ενδείξεις υπάρχουν σε σχέση με τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που την χαρακτηρίζουν και αφορούν τόσο θεμελιώδεις νευρωνικές λειτουργίες (νευροανάπτυξη, μετανάστευση και διασύνδεση νευρώνων, νευρομεταβίβαση) όσο και πιο περίπλοκες (ανώτερες νοητικές λειτουργίες). Τα τελευταία χρόνια ζούμε στην εποχή της γενωμικής επανάστασης με αποτέλεσμα να έχει αυξηθεί σημαντικά η γνώση σε σχέση με το γενετικό υπόστρωμα της σχιζοφρένειας και τη συσχέτιση αυτής με την ανάπτυξη του εγκεφάλου και τις εξελικτικές του καταβολές. Η αναζήτηση απαντήσεων για τις ρίζες της σχιζοφρένειας στην εξέλιξη του ανθρώπινου γονιδιώματος αποδίδεται εν πολλοίς στο ότι δεν συναντάται σε άλλα είδη και στο ότι τα πυρηνικά της συμπτώματα είναι οι διαταραχές της γλώσσας και της νόησης τα οποία ως ανώτερες λειτουργίες αποτελούν μοναδικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου του σύγχρονου ανθρώπου. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η πραγματοποίηση ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και των συμπερασμάτων από τα ευρήματα συναφών ερευνών για γενετικούς δείκτες της ανθρώπινης εξέλιξης που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια και δευτερευόντως με τον θάλαμο του εγκεφάλου. Από το σύνολο των μελετών σύγκρισης του ανθρώπινου γονιδιώματος με το γονιδίωμα των ανθρωπιδών και άλλων πρωτευόντων δεν υπάρχει ομοφωνία για τους εξελικτικούς μηχανισμούς που διέπουν την εμφάνιση και την επιβίωση της σχιζοφρένειας παρά το μειονέκτημα που συνεπάγεται. Ωστόσο είναι περισσότερο ξεκάθαρο ότι στην πρόσφατη εξελικτική πορεία του ανθρώπου, κυριότερα κατά τον φυλογενετικό διαχωρισμό του από τους κοντινότερους συγγενείς του όπως τον *Homo Neanderthalensis*, η εμφάνιση πολυμορφισμών σε ρυθμιστικές επί το πλείστον περιοχές γονιδίων όπως τα *FOXP1*, *NRG3*, *NRXN1*, *CACNA1C*, *ARC*, *NRGN* που συσχετίζονται με την ανάπτυξη και μετανάστευση νευρώνων, τη συναπτογένεση, την νευρομεταβίβαση οδήγησε στην αύξηση του εγκεφάλου, την αναδιοργάνωση των νευρωνικών δικτύων και την ανάπτυξη νεοφλοιικών κυκλωμάτων με τελικό αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανώτερων νοητικών ικανοτήτων και παράλληλα την ανάδυση ευαλωτότητας για σχιζοφρένεια.



Κεντρικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση του εγκεφάλου φαίνεται να έχει ο θάλαμος (ιδιαίτερα ο φυλογενετικά πρόσφατος πυρήνας του προσκεφαλαίου), η εξελικτικά διαφοροποιημένη και αυξημένη ανάπτυξη πολυάριθμων διασυνδέσεων με το νεοφλοιό και η ρυθμιστική δράση μέσω GABA νευρομεταβίβασης στα αντίστοιχα νευρωνικά δίκτυα. Το διαπιστούμενο κενό γνώσης ως προς την ύπαρξη γενετικών μελετών του θαλάμου σε σχέση με την εξελικτική υπόθεση της σχιζοφρένειας ίσως συνιστά πρόσφορο έδαφος για μελλοντικές ερευνητικές προσεγγίσεις.

Η μοναδικότητα του ανθρώπινου είδους με τις ανώτερες λειτουργίες της γλώσσας και της νόησης είναι απόρροια της διαφορετικής εξελικτικής πορείας του σύγχρονου ανθρώπου σε σχέση με τους προγόνους του η οποία εδράζεται σε μεγάλο βαθμό στην διαφοροποίηση γενετικών και επιγενετικών μηχανισμών. Το 10% του εξελικτικά διαφοροποιημένου ανθρώπινου γονιδιώματος αφορά είτε σε γονίδια με μοναδικά προφίλ έκφρασης για τον άνθρωπο είτε σε παραλλαγές αριθμού αντιγράφων και μεταλλαγές σημείου σε κωδικοποιούσες περιοχές γονιδίων αλλά η πλειοψηφία αυτών αφορά σε μη κωδικοποιούσες περιοχές του γονιδιώματος με αποτέλεσμα η εξελικτική διαφοροποίηση να αφορά κυρίως στην γονιδιακή ρύθμιση (Mitchell and Silver, 2018). Κοινός τόπος των παραπάνω είναι ότι το εξελικτικά διαφοροποιημένο γονιδίωμα του ανθρώπου σχετίζεται με τις πιο θεμελιώδεις και πρωταρχικές εγκεφαλικές διεργασίες, όπως η νευροανάπτυξη, ο νευρωνικός πολλαπλασιασμός και μετανάστευση και η συναπτογένεση που είναι απαραίτητη για τη δημιουργία συνδέσεων και κυκλωμάτων. Οι μελέτες των HARs βοηθούν στον εντοπισμό των γενετικών περιοχών που έχουν διαφοροποιηθεί σημαντικά δίνοντας ενδιαφέροντα στοιχεία για την χρονική περίοδο οπότε γενωμικές παραλλαγές οδήγησαν στον εξελικτικό διαχωρισμό του ανθρώπου από τους προγόνους του και τα άλλα πρωτεύοντα (Hubisz and Pollard, 2014). Από τις συγκριτικές μελέτες του ανθρώπινου γονιδιώματος με αυτό των Neanderthals και άλλων πρωτευόντων προκύπτει μερική επικάλυψη με τις μεγάλες μελέτες GWAS για τη σχιζοφρένεια. Σημαντικά αλληλία κινδύνου για σχιζοφρένεια, όπως αυτά προκύπτουν από τις GWAS, ρυθμίζουν την έκφραση ή ανευρίσκονται σε γονίδια που σχετίζονται με την ντοπαμινεργική, γλουταμινεργική, GABA νευρομεταβίβαση, την μεθυλίωση των ιστονών, τη νευρωνική μετανάστευση, τη συναπτική πλαστικότητα, την ρύθμιση των τασεο-ρυθμιζόμενων διαύλων  $Ca^{+2}$ , την ανοσολογική ανταπόκριση και το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας (Ripke et al. 2014; Gaspar and Breen, 2017) και είναι αυτά, όπως τα *MEF2C*, *CACNA1C*,

*DPYD*, *GRIN2A*, *ZNF804A* που ανευρίσκονται στις κυριότερες μελέτες των HARs, NSS και συναφών εξελικτικών δεικτών (Xu et al. 2015; Srinivasan, et al. 2016; Pardiñas et al, 2018; Song et al. 2018). Επίσης, οι ίδιοι πολυμορφισμοί βρέθηκαν στενά συνδεδεμένοι και κοινά οργανωμένοι υπό ίδια δίκτυα, με ισχυρό σήμα για το δίκτυο της GABA νευρομεταβίβασης (Xu et al. 2015). Ιδιαίτερα το ρυθμιστικό δίκτυο της ανασταλτικής GABA νευρομεταβίβασης, καθώς εμπλέκεται σημαντικά πέραν του συντονισμού των νοητικών λειτουργιών και της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας, με την θαλαμική λειτουργία και τις εξελικτικές διαφοροποιήσεις του πυρήνα του προσκεφαλαίου, αποτελεί ισχυρά υποψήφιο νευροβιολογικό μηχανισμό για την διερεύνηση της εξελικτικής βάσης της σχιζοφρένειας.

Σε συνέχεια των παραπάνω, ερευνητικό ενδιαφέρον ίσως παρουσιάζει το μοναδικά παρατηρούμενο στον άνθρωπο βιολογικό μονοπάτι της νευρωνικής μετανάστευσης από το γαγγλιονικό έπαρμα του τελεγκεφάλου στον θάλαμο και μετέπειτα ανάπτυξης GABAεργικών θαλαμοφλοιικών διασυνδέσεων (Rao and Wu, 2001). Η στοχευμένη εστίαση στον θάλαμο, που έχει διαφοροποιηθεί σημαντικά εξελικτικά με την αύξηση και εξειδίκευση των πυρήνων του, αποτελώντας κοινό σύνδεσμο μεταξύ φλοιωδών και υποφλοιωδών δομών με πολυάριθμες διασυνδέσεις και ανάπτυξη κυκλωμάτων που συντονίζουν εγκεφαλικές λειτουργίες και αδιαμφισβήτητη συμμετοχή στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, ανέδειξε ερευνητικό κενό ως προς τις γενετικές του μεταβολές κατά την εξέλιξη.

Το εξελικτικό αποτύπωμα της σχιζοφρένειας συναπαρτίζεται από μια πληθώρα γενετικών και επιγενετικών τροποποιήσεων σε γονίδια τα οποία κατά την εξελικτική διαδικασία απέκτησαν στον σύγχρονο άνθρωπο νέα ρυθμιστική και λειτουργική ποιότητα διαμορφώνοντας έτσι το πλαίσιο ανάπτυξης του εγκεφάλου με την ταυτόχρονη ανάδυση ανώτερων νοητικών λειτουργιών. Οι εμπλεκόμενοι γενετικοί μηχανισμοί αφορούν τόσο θεμελιώδεις εγκεφαλικές λειτουργίες σε επίπεδο νευροανάπτυξης, μετανάστευσης νευρώνων, συναπτογένεσης, νευρομεταβίβασης όσο και υψηλής επεξεργασίας ανώτερες λειτουργίες, όπως η νόηση και η γλώσσα. Κοινό σημείο αυτών είναι ότι συναντώνται και χαρακτηρίζουν μοναδικά τον σύγχρονο άνθρωπο, προσδιορίζοντας τη σχιζοφρένεια ως μια νόσο «ανθρώπινη», απότοκη της εξέλιξης του ανθρώπινου γονιδιώματος και κατ' επέκταση οικουμενική, με την έννοια ότι όλοι οι άνθρωποι φέρουν αλληλία ευαλωτότητας προς αυτήν. Μολονότι οι μελέτες παραμένουν

αντικρουόμενες σχετικά με το αν φυσική επιλογή, παρασκηνιακή επιλογή, μεταλλαξιογόνος παρέκκλιση, εξισορροπούσα επιλογή ή ανταγωνιστική πλειοτροπία ωθούν την εξελικτική επιβίωση της σχιζοφρένειας, η συνέχιση της έρευνας για την αποκωδικοποίηση των εξελικτικών της μηχανισμών θα φωτίσει περισσότερο την προσπάθεια κατανόησης της αιτιολογίας της φύσης.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Millier et al. (2014) Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. *J Psychiatr Res.*; 54:85-93. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.021.
2. Chong et al. (2016) Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 357–373. <http://doi.org/10.2147/NDT.S96649>
3. Saha et al. (2005) The epidemiology of schizophrenia. *PLoS Med.* 2: e141.
4. Haller et al. (2014) Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Rep.*;6:57. doi: 10.12703/P6-57.
5. van Os et al. (2010) The environment and schizophrenia. *Nature.* 468(7321):203-12. doi: 10.1038/nature09563.
6. Howes and Murray (2014) Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 383, 1677–1687
7. Wray and Gottesman (2012) Using summary data from the danish national registers to estimate heritabilities for schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *Front Genet.* 3:118.
8. Sullivan et al. (2003) Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1187–1192.
9. Gusev et al. (2014) Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet.* 95:535–552
10. Lichtenstein et al. (2009) Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 373:234–239.
11. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427
12. Pardiñas et al. (2018) Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature Genetics*, 50(3), 381–389. <http://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
13. Li et al. (2017) Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nat Genet.* 2017 Nov;49(11):1576-1583. doi: 10.1038/ng.3973.
14. Avramopoulos (2018) Recent Advances in the Genetics of Schizophrenia. *Mol Neuropsychiatry*; 4:35-51
15. Purcell et al. (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 506:185–190.

16. Henriksen et al. (2017) Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 322. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00322>
17. Bundy et al. (2011) A systematic review and metaanalysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(2):98-106. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01623.x.
18. Laursen et al. (2014) Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*;10:425-48. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657.
19. Huxley (1964) Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature* 206:220–221.
20. Hodgson et al. (2010) Cancer and schizophrenia: is there a paradox? *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(4\_supplement), 51–60. <http://doi.org/10.1177/1359786810385489>
21. Srinivasan et al. (2016) Genetic markers of human evolution are enriched in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 80:284–292.
22. Crow (2000) Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research Reviews*. 31(2±3):118±29.
23. Brune (2004) Schizophrenia-an evolutionary enigma? *Neurosci Biobehav Rev*. 28(1):41±53. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.10.002
24. Xu et al. (2015) Genomic and Network Patterns of Schizophrenia Genetic Variation in Human Evolutionary Accelerated Regions, *Molecular Biology and Evolution*, 32 (5): 1148–1160 <https://doi.org/10.1093/molbev/msv031>
25. Kahn and Keefe (2013) Schizophrenia Is a Cognitive Illness Time for a Change in Focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10):1107-1112. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.155
26. Hinzen and Rosselló (2015) The linguistics of schizophrenia: thought disturbance as language pathology across positive symptoms. *Frontiers in Psychology*, 6, 971. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00971>
27. Pearce et al. (2013) New insights into differences in brain organization between Neanderthals and anatomically modern humans. *Proc R Soc B* 280: 20130168. <http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2013.0168>
28. DeFelipe (2011) The Evolution of the Brain, the Human Nature of Cortical Circuits, and Intellectual Creativity. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5, 29. <http://doi.org/10.3389/fnana.2011.00029>
29. Sherwood et al. (2008) A natural history of the humanmind: tracing evolutionary changes in brain and cognition, *J. Anat.* 212 (4) 426–454.
30. Boeckx and Benítez-Burraco (2014) The shape of the human language-ready brain. *Front. Psychol.* 5: 1–23.
31. Andreasen et al. (1996) Schizophrenia and cognitive dysmetria: A PET study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 93:9985-9990.

32. Pergola et al. (2015) The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 54:57-75. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.013.
33. Pearlson and Folley (2008) Schizophrenia, Psychiatric Genetics, and Darwinian Psychiatry: An Evolutionary Framework. *Schizophrenia Bulletin.* 34(4), 722–733. <http://doi.org/10.1093/schbul/sbm130>
34. Παπαδημητρίου και συν. (2013) Σύγχρονη Ψυχιατρική. Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα, 317-318
35. Schneider (1959) *Clinical Psychopathology* (5th edition). New York: Grune & Stratton, 132-136.
36. Häfner (2015). Descriptive psychopathology, phenomenology, and the legacy of Karl Jaspers. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(1), 19–29.
37. American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC
38. Wakefield (2016) Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annu Rev Clin Psychol.* 12:105-32. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-032814-112800.
39. Kendler (2015) A joint history of the nature of genetic variation and the nature of schizophrenia *Mol Psychiatry.* 20(1): 77–83. doi: 10.1038/mp.2014.94
40. Gottesman and Shields (1967) A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 58:199–205.
41. Kety (1968) The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiat Res.* 6:345–362.
42. Kendler (1987) The feasibility of linkage studies in schizophrenia. In: Helmchen, H.; Henn, F., editors. *Biological Perspectives of Schizophrenia*. John Wiley & Sons Limited; New York: p. 19-32.
43. Stefansson et al. (2002) Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia. *Am J Hum Genet.* 71(4): 877–892. doi: 10.1086/342734
44. O’Donovan et al. (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet;*40:1053–1055
45. Purcell et al. (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 460:748–752.
46. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet;* 43:969–976.
47. Ripke et al. (2014) Biological insights from 108 schizophrenia associated genetic loci. *Nature* 511:421–27
48. Marshall et al. (2017) Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nat Genet.* 49: 27–35

49. Gottesman (1991) *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York, NY: Freeman.
50. Svrakic et al. (2013) *Curr Opin Psychiatry*, 26:188–195. doi:10.1097/YCO.0b013e32835d8329
51. Cariaga-Martinez and Alelú-Paz (2017). Rethinking the Epigenetic Framework to Unravel the Molecular Pathology of Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(4), 790. <http://doi.org/10.3390/ijms18040790>
52. Flanagan (2015) Epigenome-wide association studies (EWAS): Past, present, and future. *Methods Mol. Biol.* 1238, 51–63
53. Sullivan (2005) The Genetics of Schizophrenia. *PLoS Med.* 2(7): e212. doi:10.1371/journal.pmed.0020212
54. Bernardo et al. (2017) Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis, *Schizophr. Res.* 189:181-189 <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.058>
55. Zwicker (2018) Gene-environment interplay in the etiology of psychosis. *Psychol Med.* 48(12):1925-1936. doi: 10.1017/S003329171700383X.
56. Vaessen et al. (2018) The interaction between cannabis use and the Val158Met polymorphism of the COMT gene in psychosis: A transdiagnostic meta – analysis. *PLoS ONE*, 13(2), e0192658. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0192658>
57. Shakoor et al. (2016) Association between stressful life events and psychotic experiences in adolescence: Evidence for gene–environment correlations. *British Journal of Psychiatry*, 208(6), 532-538. doi:10.1192/bjp.bp.114.159079
58. Malaspina et al. (2001) Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 58:361–367
59. Lopez-Castroman et al. (2010) Differences in maternal and paternal age between Schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophr. Res.* 116(2-3): 184-190. doi: 10.1016/j.schres.2009.11.006.
60. International Schizophrenia Consortium (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 455: 237–241.
61. Kirov et al. (2009) Support for the involvement of large CNVs in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet*; 18: 1497–1503
62. Kirov et al. (2012) De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 17: 142–153
63. Enwright et al. (2017) Transcriptome alterations of prefrontal cortical parvalbumin neurons in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 10.1038/mp.2017.216.
64. Bowden et al. (2008) Altered gene expression in the superior temporal gyrus in schizophrenia. *BMC Genomics*, 9, 199. <http://doi.org/10.1186/1471-2164-9-199>

65. Hwang et al. (2013) Gene expression profiling by mRNA sequencing reveals increased expression of immune/inflammation-related genes in the hippocampus of individuals with schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 3(10), e321–. <http://doi.org/10.1038/tp.2013.94>
66. Sequeira et al. (2012) The First Decade and Beyond of Transcriptional Profiling in Schizophrenia. *Neurobiology of Disease*, 45(1), 23–36. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.03.001>
67. Rakic, P. (2009). Evolution of the neocortex: Perspective from developmental biology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 10(10), 724–735. <http://doi.org/10.1038/nrn2719>
68. Martin, R. D. Relative brain size and basal metabolic rate in terrestrial vertebrates. *Nature* 293, 57–60 (1981).
69. Sousa et al. (2017) Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development. *Cell*, 170(2), 226–247. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.036>
70. Neubauer et al. (2018) The evolution of modern human brain shape. *Science Advances*, 4(1), eaao5961. <http://doi.org/10.1126/sciadv.aao5961>
71. Neubauer et al. (2010). Endocranial shape changes during growth in chimpanzees and humans: a morphometric analysis of unique and shared aspects. *J. Hum. Evol.* 59, 555–566. doi:10.1016/j.jhevol.2010.06.011
72. Holloway (1981) Volumetric and asymmetry determinations on recent hominid endocasts: Spy I and II, Djebel Ihroud I, and the Sale Homo erectus specimens, with some notes on Neanderthal brain size. *Am. J. Phys. Anthropol.* 55, 385–393. (doi:10.1002/ajpa.1330550312)
73. Bastir et al. (2011) Evolution of the base of the brain in highly encephalized human species. *Nat. Commun.* 2, 588. (doi:10.1038/ncomms1593)
74. Balzeau et al. (2012) Variations and asymmetries in regional brain surface in the genus Homo. *J. Hum. Evol.* 62, 696–706. (doi:10.1016/j.jhevol.2012.03.007)
75. Kuzawa et al. (2014) Metabolic costs and evolutionary implications of human brain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(36), 13010–13015. <http://doi.org/10.1073/pnas.1323099111>
76. González-Forero and Gardner (2018) Inference of ecological and social drivers of human brain-size evolution. *Nature*. 557(7706):554-557. doi: 10.1038/s41586-018-0127-x.
77. Florio and Huttner (2014) Neural progenitors, neurogenesis and the evolution of the neocortex. *Development*.141;2182–2194. doi:10.1242/dev.090571.
78. Herculano-Houzel et al. (2007) Cellular scaling rules for primate brains, *Proc Natl Acad Sci USA*. 104; 3562–3567. doi:10.1073/pnas.0611396104.
79. Allman et al. (2010) The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans, *Brain Struct Funct.* 214, 495–517. doi:10.1007/s00429-010-0254-0



80. Kaas, J. H. (2013). The Evolution of Brains from Early Mammals to Humans. Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science, 4(1), 33–45. <http://doi.org/10.1002/wcs.1206>
81. Elston et al. (2006) Specializations of the granular prefrontal cortex of primates: implications for cognitive processing. *Anat Rec.* 288A:26–35.
82. Andersen and Buneo (2002). Intentional maps in posterior parietal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 25, 189–220
83. Rilling et al. (2012) Continuity, divergence, and the evolution of brain language pathways. *Front Evol Neurosci.* 2012;3:1–6.
84. DeFelipe, J. (2011). The Evolution of the Brain, the Human Nature of Cortical Circuits, and Intellectual Creativity. *Frontiers in Neuroanatomy*, 5, 29. <http://doi.org/10.3389/fnana.2011.00029>
85. Moorjani et al. (2016) Variation in the molecular clock of primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113(38):10607–10612.
86. Enard (2016). The Molecular Basis of Human Brain Evolution. *Curr Biol.* 24;26(20):R1109-R1117. doi: 10.1016/j.cub.2016.09.030.
87. Hubisz and Pollard (2014) Exploring the genesis and functions of Human Accelerated Regions sheds light on their role in human evolution. *Curr Opin Genet Dev.* 29:15–21.
88. Levchenko et al. (2018) Human Accelerated Regions and Other Human-Specific Sequence Variations in the Context of Evolution and Their Relevance for Brain Development. *Genome Biology and Evolution*, 10(1), 166–188. <http://doi.org/10.1093/gbe/evx240>
89. Macdonald et al. (2014) Precise and in situ genetic humanization of 6 Mb of mouse immunoglobulin genes, *Proc Natl Acad Sci USA.* 1115147–5152. doi:10.1073/pnas.1323896111.
90. Wunderlich, et al. (2014) Primate iPS cells as tools for evolutionary analyses, *Stem Cell Res.* (12) 622–629. doi:10.1016/j.scr.2014.02.001.
91. Mitchell and Silver (2018) Enhancing our brains: Genomic mechanisms underlying cortical evolution. *Semin Cell Dev Biol.* 76:23-32. doi: 10.1016/j.semcd.2017.08.045.
92. Graham and Fisher (2015) Understanding language from a genomic perspective. *Annu. Rev. Genet.* 49, 131–160.
93. Zhang et al. (2002) Accelerated protein evolution and origins of human-specific features: *Foxp2* as an example. *Genetics.* 162, 1825–1835.
94. Schreiweis et al. (2014). Humanized *Foxp2* accelerates learning by enhancing transitions from declarative to procedural performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 111, 14253–14258.

95. Schneider et al. (2014) Widespread differences in cortex DNA methylation of the “language gene” CNTNAP2 between humans and chimpanzees. *Epigenetics*, 9(4), 533–545. <http://doi.org/10.4161/epi.27689>
96. Konopka and Geschwind (2010). Human brain evolution: harnessing the genomics (r)evolution to link genes, cognition, and behavior. *Neuron*, 68(2), 231–244. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.012>
97. Jablensky et al. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med*. 20:1–97.
98. Angrilli et al. (2009) Schizophrenia as failure of left hemispheric dominance for the phonological component of language, *PLoS One* 4 (2) (2009) e4507.
99. DeLisi et al. (1997) Anomalous Cerebral Asymmetry and Language Processing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23(2), 255-271.
100. Oertel-Knöchel and Linden (2011) Cerebral asymmetry in schizophrenia. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 17 5, 456-67.
101. Corballis (2009). The evolution and genetics of cerebral asymmetry. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1519), 867–879. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0232>
102. Pearlson et al. (1996) Schizophrenia: a disease of heteromodal association cortex? *Neuropsychopharmacology*.14(1):1-17.
103. Burns (2004) An evolutionary theory of schizophrenia: cortical connectivity, metarepresentation, and the social brain. *Behav Brain Sci*. 27(6):831-55
104. Green and Phillips (2004) Social threat perception and the evolution of paranoia. *Neurosci Biobehav Rev*. 28(3):333-42.
105. Polimeni and Reiss (2002) How shamanism and group selection may reveal the origins of schizophrenia., *Med Hypotheses*. 58(3):244-8.
106. Brüne (2007) "On human self-domestication, psychiatry, and eugenics". *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*. 2 (1): 21. doi:10.1186/1747-5341-2-21.
107. Nettle (2001) Oxford University Press; Oxford, UK: *Strong imagination: madness, creativity and human nature*.
108. Nettle (2006) Schizotypy and mental health amongst poets, visual artists, and mathematicians. *J. Res. Pers*. 40:876–890. doi:10.1016/j.jrp.2005.09.004
109. Haukka et al. (2003) Fertility of patients with schizophrenia, their siblings, and the general population: A cohort study from 1950–1959 in Finland. *American Journal of Psychiatry* 160:460–63
110. Luo et al. (2015) Systematic Integration of Brain eQTL and GWAS Identifies ZNF323 as a Novel Schizophrenia Risk Gene and Suggests Recent Positive Selection Based on Compensatory Advantage on Pulmonary Function. *Schizophr Bull*. 2015 Nov;41(6):1294-308. doi: 10.1093/schbul/sbv017.

111. Lee et al (2015) New data and an old puzzle: the negative association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *International Journal of Epidemiology*, 44(5), 1706–1721. <http://doi.org/10.1093/ije/dyv136>
112. Keller and Visscher (2015) Genetic variation links creativity to psychiatric disorders. *Nature Neuroscience*, 18(7), 928–929. <http://doi.org/10.1038/nn.4047>
113. Keller (2018) Evolutionary Perspectives on Genetic and Environmental Risk Factors for Psychiatric Disorders. *Annu Rev Clin Psychol.* 7;14:471-493. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084854.
114. Bailey and Eichler (2006) Primate segmental duplications: crucibles of evolution, diversity and disease. *Nat Rev Genet.* 7(7):552±64. doi: 10.1038/nrg1895
115. Murray and Lewis (1987) Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 295(6600):681–2.
116. Weinberger (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of general psychiatry.*; 44(7):660–9.
117. Burns (2006) The social brain hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, 5(2), 77–81.
118. Mattson, M. P. (2014). Superior pattern processing is the essence of the evolved human brain. *Frontiers in Neuroscience*, 8, 265. <http://doi.org/10.3389/fnins.2014.00265>
119. Pollard et al. (2006) Forces shaping the fastest evolving regions in the human genome. *PLoS Genet.* 2:e168
120. Marques-Bonet al. (2009) A burst of segmental duplications in the genome of the African great ape ancestor. *Nature.* 457(7231):877±81. doi: 10.1038/nature07744 PMID: 19212409
121. Makino and McLysaght (2010) Ohnologs in the human genome are dosage balanced and frequently associated with disease. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 107(20):9270±4. doi: 10.1073/ pnas.0914697107
122. Singh et al. (2014) Human Dominant Disease Genes Are Enriched in Paralogs Originating from Whole Genome Duplication. *PLoS Comput Biol.* 2014; 10(7):e1003754. doi: 10.1371/ journal.pcbi.1003754
123. Green et al. (2010) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science* 328: 710–722.
124. Gokhman et al. (2014) Reconstructing the DNA methylation maps of the Neandertal and the Denisovan. *Science.*344:523–7.
125. Roussos et al. (2012) A system level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Archiv Gen Psychiatry* 69(12):1205–1213.
126. Srinivasan, et al. (2017) Probing the Association between Early Evolutionary Markers and Schizophrenia. *PLoS ONE*, 12(1), e0169227. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0169227>

127. Petrovski et al. (2013) Genic Intolerance to Functional Variation and the Interpretation of Personal Genomes. *PLOS Genetics* 9(8): e1003709. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003709>
128. Crespi et al. (2007) Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274(1627), 2801–2810. <http://doi.org/10.1098/rspb.2007.0876>
129. Vamathevan et al. (2008) The role of positive selection in determining the molecular cause of species differences in disease. *BMC Evolutionary Biology*, 8, 273. <http://doi.org/10.1186/1471-2148-8-273>
130. Banerjee et al. (2018). Recently evolved human-specific methylated regions are enriched in schizophrenia signals. *BMC Evolutionary Biology*, 18, 63. <http://doi.org/10.1186/s12862-018-1177-2>
131. Guffanti et al. (2018) Novel bioinformatics approach identifies transcriptional profiles of lineage-specific transposable elements at distinct loci in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Mol Biol Evol.* doi: 10.1093/molbev/msy143. [Epub ahead of print]
132. Bodea et al. (2018) Retrotransposon-induced mosaicism in the neural genome. *Open Biol.*8:180074. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.180074>
133. Bundo et al. (2014) Increased  $\text{L1}$  retrotransposition in the neuronal genome in schizophrenia. *Neuron*. 81(2):306-13. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.053. Epub 2014 Jan 2.
134. Gianfrancesco et al. (2016). Identification and Potential Regulatory Properties of Evolutionary Conserved Regions (ECRs) at the Schizophrenia-Associated MIR137 Locus. *Journal of Molecular Neuroscience*, 60(2), 239–247. <http://doi.org/10.1007/s12031-016-0812-x>
135. Sehgal (2017) Pharmacoinformatics, Adaptive Evolution, and Elucidation of Six Novel Compounds for Schizophrenia Treatment by Targeting DAOA (G72) Isoforms. *BioMed Research International*. 2017. 1-19. 10.1155/2017/5925714.
136. Cocchi et al. (2016) Hippocampal Pruning as a New Theory of Schizophrenia Etiopathogenesis. *Mol Neurobiol.* 53(3):2065-2081. doi: 10.1007/s12035-015-9174-6.
137. Bernier, D et al. (2014) NPAS3 variants in schizophrenia: a neuroimaging study. *BMC Medical Genetics*, 15, 37. <http://doi.org/10.1186/1471-2350-15-37>
138. Kamm et al. (2013) The developmental brain gene NPAS3 contains the largest number of accelerated regulatory sequences in the human genome, *Mol. Biol. Evol.* 30 (2013) 1088–1102. doi:10.1093/molbev/mst023.
139. Kelly et al. (2018) Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1261–1269. <http://doi.org/10.1038/mp.2017.170>

140. Frith (1979) *Consciousness, Information Processing and Schizophrenia*. *British Journal of Psychiatry*, 134(3), 225-235. doi:10.1192/bjp.134.3.225
141. Giersch et al. (2015) Disruption of information processing in schizophrenia: The time perspective. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2(2), 78–83. <http://doi.org/10.1016/j.scog.2015.04.002>
142. Hwang et al. (2017) The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *The Journal of Neuroscience*, 37(23), 5594–5607. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0067-17.2017>
143. Byne et al. (2009) The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol.* 117(4):347-68. doi: 10.1007/s00401-008-0404-0.
144. Jones (2007) *The Thalamus*, second ed. Cambridge University Press, Cambridge UK.
145. Saalman and Kastner (2015). The cognitive thalamus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9, 39. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00039>
146. Andreasen et al. (1996) Schizophrenia and cognitive dysmetria: A PET study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:9985-9990.
147. Fornito et al. (2009) Mapping grey matter reductions in schizophrenia: an anatomical likelihood estimation analysis of voxel-based morphometry studies. *Schizophr. Res.* 108, 104–113.
148. Koutsouleris et al. (2008) Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 39, 1600–1612.
149. Shepherd et al. (2012) System-atic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1342–1356.
150. Harrisberger et al. (2016) Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *NPJ Schizophrenia*, 2, 16033–. <http://doi.org/10.1038/npj schz.2016.33>
151. Ellison-Wright and Bullmore, (2009) Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 3–10.
152. Kumari et al. (2002) Procedural learning in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging investigation. *Schizophr. Res.* 57, 97–107.
153. Choi et al. (2012) Phase-specific brain change of spatial working memory processing in genetic and ultra-high risk groups of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 1189–1199.
154. Liddle et al. (2006) Abnormal function of the brain system supporting motivated attention in medicated patients with schizophrenia: an fMRI study. *Psychol. Med.* 36, 1097–1108.
155. Tregellas et al. (2009) Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia. *Am. J. Psychiatr.* 166, 354–360.

156. Anticevic et al. (2013) Characterizing thalamo-cortical disturbances in schizophrenia and bipolar illness. *Cereb. Cortex* 24 (12),3116–3130.
157. Pergola et al. (2015) The role of the thalamus in schizophrenia from a neuroimaging perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 54:57-75. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.013.
158. Dorph-Petersen and Lewis (2017). Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 28–35. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.007>
159. Andrews et al. (2006) Abnormalities of thalamic activation and cognition in schizophrenia. *Am. J. Psychiatr.* 163,463–469.
160. Hazlett et al. (2008) Frontal–striatal–thalamic mediodorsal nucleus dysfunction in schizophrenia-spectrum patients during sensorimotor gating. *NeuroImage* 42,1164–1177.
161. Pergola and Suchan (2013) Associative learning beyond the medial temporal lobe:many actors on the memory stage. *Front. Behav. Neurosci.* 7, 162.
162. Steullet et al. (2017) The Thalamic Reticular Nucleus in Schizophrenia and Bipolar Disorder: Role of Parvalbumin-Expressing Neuron Networks and Oxidative Stress. *Molecular Psychiatry*, 10.1038/mp.2017.230. Advance online publication. <http://doi.org/10.1038/mp.2017.230>
163. Cobia et al (2017) Progressive deterioration of thalamic nuclei relates to cortical network decline in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 180, 21–27. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.003>
164. Chalfin et al. (2007) Scaling of neuron number and volume of the pulvinar complex in New World primates: comparisons with humans, other primates, and mammals. *J Comp Neurol.* 504(3):265-74.
165. Letinic and Rakic (2001) Telencephalic origin of human thalamic GABAergic neurons. *Nat Neurosci.* 4(9):931-6.
166. Sherwood et al. (2008). A natural history of the human mind: tracing evolutionary changes in brain and cognition. *Journal of Anatomy*, 212(4), 426–454. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00868.x>
167. Warner et al. (2015) Preservation of vision by the pulvinar following early-life primary visual cortex lesions. *Curr Biol.* 25(4):424-34. doi: 10.1016/j.cub.2014.12.028.
168. Saalman, et al (2012).The pulvinar regulates information transmission between cortical areas based on attention demands. *Science* 337, 753–756.doi:10.1126/science.1223082
169. Iwabuchi SJ, Palaniyappan L. (2017). Abnormalities in the effective connectivity of visuothalamic circuitry in schizophrenia. *Psychological Medicine.* 12:1-11. doi: 10.1017/S0033291716003469.
170. Hecht et al. (2013) Process versus product in social learning: comparative diffusion tensor imaging of neural systems for action execution–observation matching in

macaques, chimpanzees, and humans. *Cortex* 23, 1014–1024.doi: 10.1093/cercor/bhs097

171. Moghaddam and Javitt (2012) From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 4–15. <http://doi.org/10.1038/npp.2011.181>
172. Meador-Woodruff et al. (2003) Molecular abnormalities of the glutamate synapse in the thalamus in schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1003, 75–93.
173. Abbott and Bustillo (2006) What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr. Opin. Psychiatr.* 19, 135–139.
174. Nenadic et al. (2012) Glutamate receptor delta 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 46, 1531–1539.
175. Balu and Coyle (2015) The NMDA receptor “glycine modulatory site” in schizophrenia: -serine, glycine, and beyond. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015; 20:109–115. DOI: 10.1016/j.coph.2014.12.004
176. Richard et al (2017) Potential synergistic action of 19 schizophrenia risk genes in the thalamus. *Schizophrenia Research*, 180, 64–69. <http://doi.org/10.1016/j.schres.2016.09.008>
177. Seeman (2013) Schizophrenia thalamus imaging: low benzamide binding to dopamine D2 receptors suggests fewer D2 receptors and fewer presynaptic terminals. *Psychiatr. Res.* 214, 175–180.
178. Brisch et al. (2014) The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 47. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
179. Ohnishi et al. (2006) The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain* 129, 399–410.
180. Li et al. (2013) Less efficient information transfer in Cys-allele carriers of DISC1: a brain network study based on diffusion MRI. *Cereb. Cortex* 23 (7), 1715–1723.
181. Liu et al. (2013) DISC1 Ser704Cys impacts thalamic–prefrontal connectivity. *Brain Struct. Funct.* 220 (1), 91–100
182. Huang et al. (2007) Long-term enrichment enhances the cognitive behavior of the aging neurogranin null mice without affecting their hippocampal LTP. *Learn. Mem.* 14, 512–519.
183. Stefansson et al. (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460, 744–747.
184. Thong et al. (2013) Effects of the neurogranin variant rs12807809 on thalamocortical morphology in schizophrenia. *PLOS ONE* 8, e85603.
185. Marengo et al. (2012) Investigation of an atypical thalamo–cortical connectivity and fMRI activation in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37, 499–507.

186. Brucato et al. (2015) A schizophrenia-associated HLA locus affects thalamus volume and asymmetry. *Brain Behav Immun.* 46:311-8. doi: 10.1016/j.bbi.2015.02.021.
187. Meda et al. (2010) A pilot multivariate parallel ICA study to investigate differential link-age between neural networks and genetic profiles in schizophrenia. *NeuroImage*53, 1007–1015.
188. Jagannathan et al. (2010) Genetic associations of brain structural networks in schizophrenia: a preliminary study. *Biol. Psychiatr.*68, 657–666.
189. Suarez-Pinilla, P. et al. Brain structural and clinical changes after first episode psychosis: Focus on cannabinoid receptor 1 polymorphisms. *Psychiatry. Res.* 233, 112–119 (2015).
190. Chu et al (2009) Thalamic transcriptome screening in three psychiatric states. *J Hum Genet.* 54(11):665-75. doi: 10.1038/jhg.2009.93.
191. Wang et al. (2018) Brain Connectivity Deviates by Sex and Hemisphere in the First Episode of Schizophrenia. A Route to the Genetic Basis of Language and Psychosis? *Schizophr Bull.* doi: 10.1093/schbul/sby061.
192. Gaspar and Breen (2017) Drug enrichment and discovery from schizophrenia genome-wide association results: an analysis and visualisation approach. *Scientific Reports*, 7, 12460. <http://doi.org/10.1038/s41598-017-12325-3>
193. Rao, Y., & Wu, J. Y. (2001) Neuronal migration and the evolution of the human brain. *Nature Neuroscience*, 4(9), 860–862. <http://doi.org/10.1038/nn0901-860>