

EFECTE FARMACODINAMICE ȘI TERAPEUTICE ALE ANTIPSIHOTICELOR. MODULARE ȘI RESETARE NEUROBIOLOGICĂ (II)

V.A. Voicu^{1,2}, F. Rădulescu³, **M.D. Gheorghe¹**

¹ *Catedra de Farmacologie, Toxicologie și Psihofarmacologie clinică, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

² *Centrul de Cercetări Științifice Medico-Militare, București, România*

³ *Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Cuvinte cheie

Antipsihotice,
sisteme de neurotransmisie,
schizofrenie

Autorii prezintă în sinteză mecanismele antipsihoticelor consecutiv interacțiunii cu receptorii sistemelor de neurotransmisie, respectiv sistemul dopaminergic mezo-cortico-limbic, sistemul serotoninergic, glutamatergic, colinergic etc. Implicit se face o scurtă trecere în revistă prin prisma dovezilor farmacologice a teoriilor patogenice ale schizofreniei.

Un alt domeniu abordat vizează aspectele etiopatogenice ale schizofreniei ca fundal al eventualelor ținte farmacologice – componenta genetică și impactul factorilor care perturbă procesul neurodezvoltării sau neurodegenerarea inițiată într-un context favorizant.

Sunt analizate corelațiile efectelor antipsihoticelor la nivelul diferiților receptori cu efectele terapeutice asupra simptomatologiei complexe a schizofreniei. Datele existente evidențiază că aceste efecte pe de o parte pot fi consecința directă a acțiunii asupra receptorilor sau indirectă consecutivă contrareglărilor determinate în alte sisteme de neuromediație, iar pe de altă parte pot fi relativ imediate (de ordinul orelor sau zilelor) sau se instalează lent (săptămâni) sau nu apar deloc (rezistența la tratament, absența răspunsului etc.). În acest context se aduc în discuție cele două concepte: efecte cu debut imediat care se definesc după 2-3 săptămâni și efecte lente care devin marcate după circa o lună și se definesc sau nu după câteva luni.

Se aduc în discuție și alt tip de argumente în comparație: efectele lente și tardive ale antidepresivelor, instalarea fenomenului de adicție ca un proces complex de neuroadaptare, precum și dovezile experimentale și clinice că antipsihoticele induc fenomene complexe asupra structurilor cerebrale. În fapt și în contextul tratamentului cronic cu antipsihotice, creierul se comportă după reguli cunoscute: declanșează procese cu latență mică, rapide, cu destin homeostatic, inițiindu-se o serie de alte reacții mai lente care presupun sinteză de proteine, receptori, plasticitate sinaptică, neuroplasticitate, neurogeneză etc. Aceste procese care presupun modificarea expresiei unor gene sunt tratate ca fenomene epigenetice ce conferă organismului pe de-o parte flexibilitate și adaptabilitate și menținerea stabilității genomice pe de altă parte. În acest context, autorii apreciază că există argumente convingătoare (directe sau indirecte) pentru a se admite că în interacțiunea antipsihotic – mecanisme patogenice psihotice se disting două etape succesive interdependente și intricate: etapa farmacodinamică în care compusul activ determină efectele cunoscute consecutiv antagonizării sau activării receptorilor pentru care are afinitate și etapa farmacoterapeutică presupunând procese complexe mai lente.

Contrareglările rapide ale sistemelor de neurotransmisie interconectate fac parte din fenomenele care inițiază probabil reacții mai lente și mult mai complexe care presupun fenomene compensatorii în sens pozitiv sau negativ (up sau down-regulation) la nivel de receptor, sinteză de neuro-mediatori, conexiuni sinaptice și chiar apariția de noi neuroni în anumite regiuni cerebrale. Această a doua etapă va contura efectul terapeutic final care se instalează în săptămâni, luni și în raport de rearanjarea, resetarea raporturilor dintre sistemele de neurotransmisie (afectate în contextul schizofreniei) pe baza proceselor epigenetice evocate, vom înregistra sau nu un efect terapeutic individual.

Keywords

Antipsychotics, neurotransmission systems, schizophrenia

Pharmacodynamic and therapeutic effects of antipsychotics. Modulation and neurobiological resetting (II)

The authors present in synthesis the antipsychotics mechanisms consecutive to the interaction with neurotransmission systems receptors, respectively the dopaminergic, serotonergic, cholinergic system etc. Implicitly, a brief review is performed, by means of the pharmacological proofs of schizophrenia pathogenic theories.

Another domain approached hints the ethio-pathogenic aspects of schizophrenia as the background of potential pharmacological targets – genetic components and impact of the factors perturbing the neurodevelopment and neurodegeneration processes initiated in a favorable context.

The antipsychotics effects at the level of receptors and therapeutic effects correlations are analyzed on one side, which can be the direct consequence of action on receptor or indirect, consecutive to counter-regulations determined in other neuromediation systems, and on the other side these effects can be relatively immediate (of hours - days order) or slowly installed (weeks) or do not appear at all (resistance to treatment, non-responders etc.). In this context two concepts are brought into discussion: the therapeutic effects with immediate onset and defined after 2-3 weeks and slow effects becoming marked after around one month and defined or not after few months.

Another type of arguments are also brought into discussion: the slow and late effects of antidepressant, the addiction phenomenon installation as a complex process of neuroadaptation, but also the experimental and clinical proofs that the antipsychotics induce complex phenomenon on the cerebral structures. In fact in the context of chronic treatment with antipsychotics, the brain also behave following the known rules: it launches short latency, rapid processes with homeostatic destiny and initiating a series of other, more slow reactions implying protein and receptor synthesis, synaptic plasticity, neuroplasticity, neurogenesis etc. These processes implying the changes of some genes expression are approached as epigenetic phenomenon conferring to the organism, on one side, flexibility and adaptability and, on the other side, the genetic stability. In this context, the authors are appreciating that there are some convincingly arguments (direct or indirect) in order to admit that the antipsychotic – pathogenic psychotic processes interaction suppose two successive interdependent and correlated phases: the pharmacodynamic phase in which the active compound determines the known effects consecutive to antagonizing or activation of receptors for which it has affinity and the pharmacotherapeutic phase implying more slow complex processes.

The rapid counter-regulations of the interconnected neurotransmission systems are part of the phenomenon probably initiating slower and more complex reactions implying compensatory phenomenon in a positive or negative sense (up or down-regulation) at the level of receptors, neuromediators synthesis, synaptic connections or even appearance of new neurons in some cerebral regions. This second phase will outline the final therapeutic response which will install in weeks or months and in connection with the rearrangement and resetting between different neurotransmission systems (affected in the schizophrenia context) on the basis of the presented epigenetic processes, we will report or not an individual therapeutic effect.

Efectele farmacodinamice și neuroplastice induse de antipsihotice

O întrebare posibilă ar putea fi: interacțiunea antipsihoticelor cu receptorii neurotransmițătorilor din ariile mezo-cortico-limbice se soldează cu efecte exclusiv farmacodinamice reversibile sau cu modificări complexe și durabile ale expresiei genelor ce controlează sinteza componentelor implicate în funcția neuronală? Într-un articol publicat cu zece ani în urmă, Eastwood SL. et al (1997) în ideea de a contribui la identificarea modificărilor determinate de administrarea cronică de antipsihotice cercetează expresia genelor implicate în activare neuronală și plasticitate. Autorii consideră că sunt necesare studii pe termen lung deoarece modificările prelungite și lente în expresia genelor pot contribui la efectul terapeutic întârziat, ca și la efectele secundare ale antipsihoticelor.

Studiind sinaptofizina (synaptophysin) o proteină utilizată ca marker al terminațiilor presinaptice, după 16 săptămâni de tratament cu haloperidol la șobolani, constată creșterea expresiei sinaptofizinei în striatul dorsolateral și cortexul frontoparietal, dar nu în hipocamp. Autorii consideră că acest proces ar fi dovada că administrarea cronică de antipsihotic produce reorganizarea sinaptică în unele populații neuronale din striat și cortex, dar nu produce alterări susținute ale plasticității neuronale.

Harrison PJ. (1999) arată că antipsihoticele, pe lângă efectele lor neurochimice produc modificări cerebrale structurale pe care le consideră a contribui la efectele terapeutice sau la efectele secundare ale antipsihoticelor pe de o parte, iar pe de altă parte sugerează că aceste modificări induse de tratament pot fi confundate cu neuropatologia psihozei însăși. Din analiza datelor de literatură autorul menționează că nu sunt dovezi că antipsihoticele afectează neuronii corticali sau că ar produce modificări neuropatologice în hipocamp. Evidențiază însă

faptul că există aspecte care semnifică formarea de noi sinapse și creșterea turnover-ului acestora. Corelat cu distribuția anatomică a acestor procese de plasticitate sinaptică se constată că aproape toate modificările ultrastructurale după antipsihotice se descriu în căile nigro-striate, fără afectarea nucleului accumbens, ceea ce sugerează corelația cu blocada receptorilor D2 (cu hipersensibilitatea dopaminergică consecutivă) și inducerea diskineziei tardive. De notat că acest proces nu este descris la clozapină, deși unele modificări structurale induse de antipsihotice nu diferă la cei cu sau fără diskinezie, respectiv cu sau fără hipersensibilitate dopaminergică.

Mecanismele farmacologice și celulare care stau la baza efectelor neuroleptice produse de antipsihotice sunt cel puțin în parte consecutive blocării receptorilor D2.

Într-o analiză de date Konradi C. și Heckers S. (2001) abordează problemele legate de modul de realizare a efectelor antipsihotice asupra funcțiilor creierului corelat cu efectul terapeutic întârziat (Hyman SE și Nestler EJ., 1996). Deși blocajul receptorilor D2 este aproape instantaneu, efectele terapeutice sunt departe de a fi direct corelate cu cele farmacodinamice, profilul farmacologic al antipsihoticelor sugerând mecanisme de acțiune mai complicate.

Neuroplasticitatea (plasticitatea sinaptică și neurogeneza) în cortexul prefrontal, hipocamp și talamus, este probabil să ocupe o poziție importantă în tratamentul schizofreniei. Autorii citați aduc în discuție efectul haloperidolului de creștere a volumului striatal, acompaniat de creșterea numerică a neuronilor. Suplimentar, haloperidolul produce modificări ultrastructurale în morfologia sinaptică în striat: creșterea mărimii terminațiilor axonice, creșterea numărului de vezicule per sinapsă și creșterea densității postsinaptice. Efectul haloperi-

dolului este reversibil după oprirea tratamentului la șobolan. La nivel molecular haloperidolul afectează sinteza și fosforilarea proteinelor, procese implicate major în remodelarea sinaptică, memorie și comportament, corelate cu neuroplasticitatea. Haloperidolul influențează fosforilarea proteinelor via blocarea receptorilor D2 => activarea adenilat-ciclazei => creșterea AMPc și activarea protein kinazei A care fosforilează receptorii, canalele ionice, modulând astfel funcția sinaptică.

Efectele haloperidolului nu se limitează la striat, chiar dacă sunt cele mai notabile, ci și la cortexul prefrontal, hipocamp și talamus. Konradi C. și Heckers S. consideră că efectul întârziat al antipsihoticelor și neuroplasticitatea corelată sugerează că modularea ultrastructurală a circuitelor neuronale este un important contributor la proprietățile antipsihotice. Structurile implicate cum ar fi cele limbice și cortexul prefrontal evidențiază rearanjări sinaptice sau alterări ale expresiei genelor ca răspuns la tratamentul antipsihotic. Tratamentul de succes al schizofreniei ar putea fi conceput ca o modificare a conectivității sinaptice alterate.

Lieberman JA. et al (2005) face un studiu imagistic (MRI) pe indivizi normali și la pacienți în primul episod de psihoză, înainte și după administrarea de haloperidol sau olanzapină. În esență constată că haloperidolul produce o reducere semnificativă a substanței cenușii, în timp ce olanzapina nu produce acest efect. La voluntari sănătoși nu se produc modificări ale volumului materiei cenușii. Alterarea volumului materiei cenușii la haloperidol ar putea fi consecința progresiunii patologice a schizofreniei care nu este oprită de acest antipsihotic în timp ce olanzapina poate stopa acest proces.

Tratamentul cu antipsihotice se pare că modifică alterările progresive ale neurostructurilor după primul episod. Liberman JA. et al. (2005) arată ca pacienții tratați cu antipsihotice tipice prezintă o pierdere mai mare de materie cenușie decât cei tratați cu antipsihotice atipice. Acest aspect este evident începând cu 12 săptămâni de tratament și continuă timp de 52 de săptămâni. Pacienții tratați cu haloperidol pierd semnificativ mai multă materie cenușie din aria corticală în săptămânile 12 – 24 în raport cu cei tratați cu olanzapină. În aria cortexului prefrontal nu apar modificări la pacienții tratați cu haloperidol, în timp ce la cei tratați cu olanzapină se constată o creștere redusă dar semnificativă a materiei cenușii temporale, sugerând că nu este un proces numai de neuroprotecție, ci posibil chiar de un efect neurotrofic (!) (Lieberman JA., 2006).

Testele neurocognitive arată că la pacienții tratați cu haloperidol ameliorarea este redusă și este corelată cu pierderea de materie cenușie corticală, cerebrală, respectiv în cortexul prefrontal și parietal.

Lieberman JA. et al. (2005) cercetează efectele antipsihoticelor asupra morfologiei creierului în primul episod psihotic, aspect la care ne referem mai sus, arătând că efectele diferențiale ale haloperidolului și olanzapinei asupra morfologiei creierului sunt consecutive fie toxicității haloperidolului (scăderea semnificativă a volumului materiei cenușii), fie faptului că olanzapina are efecte terapeutice superioare. Liberman et al. citează alte cercetări din care rezultă că antipsihoticele ar putea avea **efecte asupra neuroplasticității, inclusiv remodelare sinaptică și neurogeneza** (Konradi C., Hecker S., 2001). Efectele morfologice ale antipsihoticelor în sensul descris se soldează cu ameliorarea proceselor neurocognitive, ameliorarea PANSS și a simptomelor negative (Wang HD., Deutch AY., prezentare la 34th Ann.Meet. of Soc. of Neurosci., oct.2004, San Diego).

Harisson P.J. (1999), în cotextul unei sinteze a datelor de literatură sublinia că antipsihoticele, în plus față de efectele lor neurochimice, produc efecte structurale la nivelul creierului (!). Evident prin efectele lor specifice antipsihoticele au contribuit major la aprofundarea mecanismelor neurochimice ale schizofreniei. Astfel, autorul citând cercetări experimentale efectuate în special la șobolan cu antipsihotice tipice evidențiază faptul că acești compuși scad numărul neuronilor în striat, produc creșterea dimensiunilor neuronale striate, apar semne indirecte de neurogeneză etc. Nu se observă efecte asupra neuronilor DA din substanța neagră sau în cortex. Modificările la nivel sinaptic induse de antipsihotice administrate cronic și studiate prin microscopie electronică se caracterizează prin alterări ale ultrastructurii sinaptice la nivelul striatului și de mai mică intensitate la nivel cortical. Deși dificil de sistematizat aceste modificări, autorul arată că antipsihoticele cresc proporția de sinapse simetrice axo-dendritice sugerând că antipsihoticele produc o alterare a balanței în favoarea sinapselor inhibitorii, sinapsele axo-spinoase simetrice fiind de tip glutamatergic, respectiv excitatorii. Deși există și date din care rezultă că transmisia sinaptică glutamatergică este crescută prin antipsihotice (Meshul CK. et al., 1996, citat de Harrison P.J.). Dezavantajul acestor cercetări rezultă mai ales din faptul că au fost efectuate pe șobolani, predominant cu haloperidol.

Modificările ultrastructurale produse prin antipsihotice inclusiv la om (studii postmortem) sunt indicații vizând plasticitatea sinaptică, inclusiv formarea de noi sinapse, fenomen descris și la creșterea stimulării aferente, proces cu consecințe funcționale importante.

Modificările ultrastructurale sunt evidențiate în aria nigro-striată, nucleul caudat și nucleul acumbens.

Konradi C. și Heckers S. (2001) acordă atenție într-un articol de sinteză neuroplasticității în contextul tratamentului cronic cu antipsihotice. Autorii arată în context că neuroplasticitatea fiind un proces prin care creierul se adaptează la modificări ale mediului este logic să considerăm că antipsihoticele produc astfel de efecte și că acestea sunt mai lente.

Cele două procese implicate în neuroplasticitate sunt plasticitatea sinaptică (remodelarea și întărirea circuitelor neuronale) și neurogeneza. Datele aduse în discuție vizează mai ales haloperidolul. Autorii subliniază că două circuite sunt în mod particular relevante în schizofrenie: conexiunea reciprocă hipocamp – cortex și bucla striato-palido-talamo-corticală. În aceste circuite neurotransmisia DA are o poziție dominantă.

Ipoteza de lucru constantă ar putea fi: dacă schizofrenia este o disfuncție a organizării sinaptice, **neuroplasticitatea indusă de antipsihotice** ar putea realiza **reconectarea funcțională și anatomică** (vezi autorii citați). Există o serie de date prin care se evidențiază neurogeneza în hipocamp produsă de haloperidol (Cameron și McKay, 1998, citați de Konradi C. et al, 2003).

Dovezi asupra neurogenezei prin antidepresive sunt deja de notorietate (Malberg et al., 2000). O serie de date prezentate în alt subcapitol subliniază efectele antipsihoticelor atipice asupra expresiei unor gene neuronale în ariile afectate în contextul schizofreniei.

Konradi C. și Heckers S. (2003) sugerează că **efectul terapeutic întârziat** al antipsihoticelor ar putea fi explicat prin promovarea neuroplasticității de către antipsihotice și că modularea ultrastructurală a circuitelor neuronale este de importanță în realizarea efectelor specifice antipsihotice. În esență, dacă tratamentul în schizofrenie se soldează cu succes, aceasta implică modificarea conectivității sinaptice (modularea și facilitarea plasticității sinaptice).

Leveque JC₂ et al. (2000) abordează în același context ideatic faptul că, deși antipsihoticele produc efecte la nivelul unor receptori cerebrali, în special asupra celor dopaminergici, mecanismul efectului

terapeutic specific pare departe de a fi elucidat în intimitatea sa. Într-o lucrare experimentală, autorii citați subliniază în interpretarea datelor obținute că haloperidolul alterează activitatea receptorilor NMDA printr-un mecanism intra-neuronal. Prin facilitarea funcției glutamatergice produc o creștere a sensibilității neuronale la efectele neurotoxice ale glutamatului. La pacienții cu activitate glutamatergică normală, haloperidolul potențează neurotoxicitatea normală a glutamatului, în timp ce la cei cu glutamat mai scăzut, glutamatul compensează hipofuncția neurotransmisiei glutamatergice. Corelează diskinezia tardivă cu hipofuncția glutamatergică cerebrală. Clozapina la nivele plasmatice terapeutice nu are efecte semnificative modulatorii asupra receptorilor NMDA.

Laruelle M₂ et al (2005) admite ca ipoteză de lucru că mecanismele fundamentale ale schizofreniei rămân incerte. Se asociază tulburările din schizofrenie cu o excesivă funcție a DA în ariile subcorticale, anomalie care ar putea fi secundară unei disconectivități sinaptice la nivelul cortexului prefrontal, aspect care poate fi **modelat psihochimic prin administrarea de antagonist de NMDA**. Un deficit al neurotransmisiei dopaminergice generează endofenotipul dopaminic asociat bolii, disfuncția dopaminică poate la rândul său să accentueze deficitul glutamatergic. Acesta ar putea fi fundalul pe care autorii încearcă să construiască, pe baza informațiilor imagistice, un model în care interacțiunea glutamat / dopamină și dopamină / glutamat sunt relevante în patogenia schizofreniei. Un deficit al transmisiei glutamatergice generează endofenotipul dinamic cu caracteristicile bolii, alterarea funcției dopaminergice exagerând acest deficit glutamatergic.

Dietilamida acidului lisergic (LSD, Lisergamida), un halucinogen extrem de activ, produce o psihoză tranzitorie la om cu profunde alterări perceptuale, comportamentale și de dispoziție, foarte asemănătoare cu schizofrenia.

Efectele sunt considerate a fi consecutive interacțiunii cu receptorii serotoninei, subtipurile 5HT_{2A}, 5HT_{2C} și 5HT_{1A}, cu efect de tip agonist, dar și cu receptorii dopaminergici pentru care are o mare afinitate.

LSD produce însă nu numai efecte de tip psihochimic rapide și reversibile, ci modifică expresia unor gene în creierul de mamifere. Într-un studiu experimental pe șobolani, Nichols ChD. Și Sanders-Bush E. demonstrează că LSD la 90 de minute de la administrare produce o creștere de 2 ori a C-fos,

genă care codifică pentru factorul de transcripție nuclear, care la rândul său controlează multiple gene, creștere care evidențiază o activare neuronală. Autorii descriu activarea a altor două gene care codifică pentru factori de transcripție. O altă genă cu expresie crescută prin LSD este *arc* (proteina asociată citoscheletului dependentă de activitate), o genă imediat timpurie implicată în rearanjări ale citoscheletului în timpul plasticității sinaptice.

Autorii consideră că procesele descrise nu se referă în primul rând la mecanismul acut de acțiune al LSD, ci reflectă începutul unui lung proces de neuroadaptare.

Expresia genelor reflectă cerințele la care sunt supuse celulele consecutiv modificării mediului, în context fiziologic sau patologic (Pollok JD., 2002).

Într-o recentă sinteză (2006) Marder E și Goailard JM. analizează mecanismele homeostatice care asigură stabilitatea rețelei neuronale pe durata vieții omului în sensul unui comportament similar, ca rezultat a unor procese de maximă complexitate.

Omul și animalele cu durata lungă de viață au neuroni care trăiesc și funcționează mai multe decade. Spre deosebire de neuronii propriu-ziși, canalele ionice, receptorii sinaptici și componentele căilor de transducție a semnalului sunt constant recirculate în membrană și înlocuite, cu o semidură de viață de minute, ore sau săptămâni. Neuronii se reconstruiesc constant ei înșiși utilizând în acest scop mecanismele moleculare proprii. Aceste mecanisme permit, pe de-o parte, modificări plastice în procese ca dezvoltarea și învățarea, dar pe de altă parte permit o stabilitate a funcției neuronale cu toată schimbarea continuă a proteinelor care-i conferă caracteristicile electrofiziologice.

Într-o excelentă sinteză recentă Tsankova N. et al (2007) analizează **mecanismele epigenetice** care, prin controlul expresiei genelor, fără modificarea codului genetic, pot genera modificări stabile ale funcțiilor cerebrale. Modificarea expresiei genelor este considerată un mecanism molecular al răspunsului la modificări cronice de mediu cum ar fi consumul de droguri de abuz, medicamente printre care antipsihotice, antidepresive sau stresul cronic etc. Modificările induse pot persista săptămâni, dar aspectele comportamentale sunt stabile și de lungă durată, chiar dacă suportul molecular al acestora nu este încă definit.

Modificarea expresiei genelor este consecutivă remodelării cromatinei care este un proces dinamic. Cromatina (complex constituit din ADN, histone și

alte proteine nehistonice). Unitatea fundamentală a cromatinei este alcătuită din nucleozom (circa 147 perechi de baze dispuse în jurul unui octamer de histonă care conține câte două copii ale histonelor H2A, H2B, H3 și H4). Cromatina se găsește în formă inactivă denumită heterocromatină (nu permite transcripția genelor) și în formă activată, eucromatina, care permite transcripția genelor individuale. Autorii precizează că în realitate cromatina se află în multiple stări intermediare celor două menționate.

Remodelarea cromatinei se realizează prin modificări (reacții) covalente ale reziduiului aminoacid ale histonelor la nivelul grupării amino. Se produc la acest nivel acetilarea, ubiquitinarea, metilarea, fosforilarea și ADP ribozilarea. Hiperacetilarea se soldează cu decondensarea cromatinei și creșterea activității genelor. Metilarea se poate solda însă cu activarea sau represia genelor, ca și fosforilarea de altfel. Procesele menționate sunt controlate de sisteme enzimice cum sunt histon-acetil-transferaza, histon-deacetilaza sau metil-transferaza.

Alt mecanism al represiei genelor este metilarea ADN prin transferul unei grupări metil de la S-adenozil-metionină la reziduiul citozinic a secvenței dinucleotidului CpG sub acțiunea ADN metil transferazei. Se menționează faptul că remodelarea cromatinei este implicată în neurodezvoltare, dar este importantă și pentru reglarea neuronilor maturi.

Remodelarea cromatinei este astfel corelată cu activarea sau represia genelor de către activitatea sinaptică.

Anumiți stimuli externi produc modificări rapide la nivelul histonelor cerebrale – cocaina și antipsihoticele produc acetilarea histonei H4 și fosfoacetilarea histonei H3 din striat. Cele mai nete modificări ale histonelor se produc la nivelul genelor imediat-timpurii (immediate-early genes) cum sunt C-Fos. Transcripția C-Fos este indusă rapid de diferiți factori cum sunt cocaina, antipsihoticele și convulsiile.

Se pune problema care sunt treptele prin care activitatea neuronală și transmisia sinaptică semnalizează la nucleu pentru a regla enzimele și alte proteine care remodelează cromatina. Una dintre genele importante neurale este cea a BDNF care este reglată de remodelarea cromatinei.

Mecanismele epigenetice sunt probabil utilizate pentru menținerea atât a memoriei celulare (de ex. menținerea caracteristicilor diferențiale) ca și pentru menținerea și întărirea conexiunilor sinaptice care

sustin modificările pe termen lung ale comportamentului (Colvis CM. et al., 2005).

Este general acceptată deteriorarea cognitivă și comportamentală în schizofrenie (care într-un sens sintetic are semnificație definitorie pentru aceasta boală), ca de altfel și în alte afecțiuni psihice cum sunt depresia sau tulburările bipolare (Lieberman JA., 1999). Aceste fenomene sunt corelate, așa cum s-a demonstrat imagistic sau prin studii post-mortem, cu procese neurodegenerative, mai exact cu creșterea ratei de moarte neuronală fără a fi compensată de neurogeneză (asupra acestui aspect, în corelație cu efectele antidepresivelor și antipsihoticelor vom reveni).

După Gratacos M. et al (2007) fenomenul de alterare a plasticității sinaptice și BDNF (factorul neurotrofic derivat din creier) este comun pentru schizofrenie ca și consecutiv abuzului de droguri sau în tulburările de aport alimentar (eating disorders). Într-un studiu clinic recent Gama CS. et al (2007) studiază efectele medicației antipsihotice (clozapina, antipsihotice tipice și atipice) asupra nivelului BDNF plasmatic. Pacienții selectați erau stabiliți, fără internare în ultimii 5 ani. Nivelul BDNF la pacienții schizofrenici, sub tratament, a fost semnificativ mai mare în comparație cu nivelul determinat la voluntari sănătoși. Nu s-a constatat diferențe ale nivelului BDNF la clozapină, antipsihotice tipice și atipice. Autorii consideră că nivelul crescut al BDNF ar putea fi o reacție la deteriorarea neurodegenerativă sau consecutiv faptului că în faza cronică se reduce agresiunea metabolică asupra creierului. Autorii cred că această creștere a BDNF poate fi corelată cu însăși cursul evolutiv al schizofreniei sau ca o consecință a administrării antipsihoticelor.

Într-o lucrare de sinteză (review) Klan E. și Dever Th..E. (2004) analizează mecanismele moleculare a plasticității sinaptice și memoriei de lungă durată care necesită sinteza de proteine, aspecte corelate cu modificarea expresiei genelor. În acest context BDNF sau agoniștii R glutamatului induc sinteza de noi proteine, sinteza locală fiind esențială pentru plasticitatea sinaptică și memorie. Căile de semnalizare cuplează diverși receptori membranari cu inițierea translației sintezei de proteine, cu o reglare fină neuronală a acestui proces, ca răspuns la un tip particular de impuls sinaptic.

După Manji HK. et al., (2003), se poate admite că simptomatologia acută a schizofreniei este modulată, cel puțin în parte, de semnalizarea dopaminergică și glutamatergică, în timp ce cursul cronic al bolii este mediat de perturbarea dezvoltării neuronale,

maturării neuronale și plasticității funcționale (citează pe Hirrsch și Weinberger, Schizophrenia, Blackwell Sci, Malden, MA, 2003 și Lewis DA., Lewitt P., 2002).

Calcineurina, prin funcțiile sale, pare să aibă un rol important în schizofrenie (printre substraturile sale se află sinteza acidului nitric, dopaminei, DARPP 32, tau, proteina de șoc caloric 25 etc.). Ea este reglată de Ca^{2+} i.c. și calmodulină. Prin activitatea sa fosfatazică poate fi implicată în alterarea plasticității și disfuncției doaminergice și glutamatergice din schizofrenie. Are un rol de verigă critică între reglarea calciului, plasticitatea sinaptică, supraviețuirea celulară și cogniție.

Takahashi M. et al (2000) demonstrează că BDNF este semnificativ crescut în hipocamp (2-3 ori) și girusul cingulat anterior la schizofrenici în comparație cu controlul. Alte cercetări anterioare au arătat că markeri diverși moleculari modificați reprezintă efectele tratamentului cu antipsihotice. În studiul de față nu se produce o disociere clară între cei tratați cu antipsihotice și cei cu întreruperea acestui tratament. Se ridică următoarea întrebare: Există cumva un efect de durată și după întrerupere?

La șobolani, tratamentul cronic cu haloperidol nu crește, ci din contră, scade nivelul BDNF (șobolani normali n.n.!). Autorii cred că nivelul BDNF crescut la schizofrenici este o caracteristică a bolii și nu consecința tratamentului cu antipsihotice. Receptorul pentru BDNF, respectiv Trk B, este scăzut în structurile corticolimbice ale schizofrenicilor și se corelează invers cu nivelul BDNF din hipocamp.

Autorii se întreabă dacă această scădere este rezultatul creșterii eliberării de BDNF sau este un defect corelat cu boala. În orice caz semnalarea prin BDNF este perturbată.

Expresia BDNF este influențată de diferiți neurotransmițători dintre care un rol intens pozitiv este deținut de glutamat. Compușii blocați ai receptorilor NMDA scad expresia BDNF în hipocamp la șobolani sau reduc circulația cerebrală în aceste zone la pacienți.

Apare astfel, după autorii citați, că această creștere a expresiei BDNF în schizofrenie nu poate fi explicată prin excitabilitatea neuronală locală. Anomaliile BDNF/ Trk B la pacienții schizofrenici pot constitui o bază moleculară atât pentru tulburările structurale, cât și fenotipice din boala respectivă.

Într-o metaanaliză vizând polimorfismului BDNF la nivel populațional în abuzul de droguri, tulburările

de aport alimentar și schizofrenie, Gratacòs M₂ et al (2007) constată că alela BDNF Val 66 Met crește cu 83% riscul tulburărilor de aport alimentar, dar conferă protecție pentru abuzul de substanțe. Varianta (alela) Met a BDNF care protejează față de abuzul de droguri constituie factor de risc pentru tulburările de aport alimentar (eating disorders) și schizofrenie. Într-o sinteză realizată de Angelucci F. et al (2005) se subliniază scăderea BDNF în ariile corticale și hipocamp la schizofrenici, scăderea receptorului Trk B și BDNF în serul pacienților respectivi. Polimorfismul genei BDNF este asociat cu schizofrenia.

Șoarecii cu absența receptorului Trk B prezintă simptome comportamentale similare cu cele obținute pe model de schizofrenie la șoareci (B. et al, 2003). După Angelucci et al expresia anormală a BDNF produce tulburări de neurodezvoltare și/sau tulburări de citoarhitectură și plasticitate la adult, generând schizofrenie sau depresie; antipsihoticele sau antidepressivele contracarează tulburările de neurotransmisie și plasticitate din schizofrenie sau depresie prin normalizarea BDNF.

În contextul evocării acestor date în care intră în discuție modificări ale unui factor esențial pentru funcția cerebrală asupra cărora generează efecte semnificative antipsihotice este inevitabil să abordăm problema debutului efectelor acestor compuși, mai exact: debut precoce (zile) sau tardiv (săptămâni, luni).

Într-un studiu recent Kapur S. et al (2005) aduce dovezi suplimentare cu privire debutul precoce a efectului antipsihotic, în opoziție cu opinia, practic general acceptată, a efectului lent progresiv al acestuia. În studiul menționat autorii, utilizând haloperidolul și olanzapina, administrate injectabil în comparație cu placebo la pacienți cu simptome de agitație, demonstrează obținerea unor efecte antipsihotice care sunt distincte de cele vizând agitația sau alte semne comportamentale. Autorii prezintă critic datele respective vizând în special administrarea injectabilă în comparație cu cea orală, problema duratei de „wash-out” a pacienților luați în studiu și faptul că se referă doar la două antipsihotice așa cum am menționat.

Autorii reamintesc că atât haloperidolul, cât și olanzapina, ocupă încă din primele ore după administrarea orală peste 80% din receptorii D2 în ariile striate și extrastriate. Diferențele de timp pentru atingerea concentrației plasmatice maxime de către haloperidol și olanzapină după administrare i.m. sau orală fiind de ordinul a 4-5 ori (40-60 minute

față de 4-6 ore pentru haloperidol, 0,5 ore față de 3,5 ore pentru olanzapină, respectiv). Diferențele respective nu ar putea explica însă debutul tardiv al efectului antipsihotic, rezultând un aspect paradoxal și relativ neobișnuit în farmacoterapie. În acest caz, autorii se referă la disociația dintre ocupanța precoce a receptorilor D2 și debutul tardiv al efectului antipsihotic. Pentru farmacologi acest efect tardiv sugerează implicarea unei verigi care are drept consecință resetarea unui sistem de mare complexitate care presupune rearanjarea unor populații receptoare, schimbarea raporturilor cantitative neuromediator / R, sinteza unor componente sinaptice, plasticitate sinaptică etc.

Interesant că problema debutului efectului antipsihotic și nu numai (efectul antidepressiv) preocupă lumea psihofarmacologilor, încercându-se o armonizare între particularitățile de acțiunea ale compușilor respectivi și geneza efectului antipsihotic într-un sistem în care contrareglările în termeni de populație de receptori, reglarea neurotransmisiei și răspunsul structurilor implicate pentru menținerea funcțiilor complexe ale rețelei neuronale implicate sunt notorii.

În acest sens evocăm problemele corelate cu modificările plastice ale sinapselor precedate de modificări ale expresiei unor gene consecutiv blocării de lungă durată a receptorilor din zonele implicate în patogeneza schizofreniei (Hyman SE. și Nestler EJ., 1996).

Kapur S. et al (2001) menționează că depleția dopaminei prin alfa-metil-p-tirozina produce un efect antipsihotic robust în 48 de ore, sugerând că întreruperea transmisiei dopaminergice la nivelul receptorilor D2 este „mediatorul” imediat al răspunsului antipsihotic. Personal îmi sugerează efectele reserpinei de depleția cerebrală și periferice a monoaminelor (DA, NA și A), efecte utilizate la vremea respectivă în sens neuroleptic (prin depleție monoaminergică), cu consecințe care privesc din prezent ilustrează progresele actuale sub aspectul controlului farmacologic al disfuncției (transmisiei) dopaminergice în schizofrenie.

Într-un articol recent, Li M. et al (2007) reiau problema aparentei disocieri temporale între blocarea aproape imediată (câteva ore) a receptorilor D2 dopaminergici și ameliorarea simptomatică a schizofreniei care devine manifestă după 2-3 săptămâni. Alte cercetări, așa cum am **arătat și noi**, evocă un debut din prima zi sau din prima săptămână și cu o creștere exponențială a ameliorării simptomatice în următoarele două-trei săptămâni.

Se menționează inclusiv faptul că beneficiul terapeutic este mai **marcat în primele zile ca rată de creștere**.

Autorii aduc argumente suplimentare în favoarea opțiunii lor vizând debutul precoce al efectului antipsihotic pe un model experimental de comportament, respectiv răspunsul de evitare condiționată la șobolan sub acțiunea unor antipsihotice, respectiv haloperidol și olanzapină cu cel al unui tranchilizant (anxiolitic), clordiazepoxid. Constată că după tratament repetat cu antipsihotice, dar nu după anxioptic, se produce un declin progresiv cu debut precoce a răspunsului de evitare. Acest tip de fenomen dispare după întreruperea antipsihoticelor. Autorii consideră că fenomenul de scădere precoce a evitării condiționate produs de antipsihotice și nu de către anxioptice nu poate fi atribuit simplei sedări sau efectelor motorii secundare. După opinia noastră însă, efectele sedative și/sau anxioptice ale celor două clase de substanțe sunt realizate prin mecanisme farmacodinamice diferite și nu sunt comparabile din acest punct de vedere.

Neuroplasticitatea se manifestă prin reorganizarea conexiunilor sinaptice ca răspuns la modificări ale mediului în care evoluează organismul. În acest proces un rol important îl are inhibiția corticală ca o componentă principală a balanței dintre procesele inhibitorii și excitatorii (după Daskalakis ZJ. et al, 2007). O funcție de importanță majoră a inhibiției corticale este medierea operațiunilor cognitive, inclusiv memoria. Suportul morfologic al proceselor inhibitorii corticale este reprezentat de interneuronii GABA, așa cum evidențiază cercetările lui Benes FM. et al. (1991).

Deficitul inhibitor al interneuronilor GABA produce o inhibiție excesivă prin dopamină asupra

neuronilor GABA-ergici cortica cu consecințe de creștere a excitabilității corticale, respectiv o activare corticală nemodulată cu anomalii psihotice și neuromotorii. Se consideră că endofenotipul critic configurat de deficitul inhibitor GABA în schizofrenie explică tulburările psihotice și cognitive din schizofrenie (Daskalakis ZJ. et al., 2007). Controlul farmacologic prin facilitarea activității GABA de către antipsihoticele atipice constituie o dovadă a validității acestor interpretări (clozapina).

Modulare - resetare, efecte farmacoterapeutice ale antipsihoticelor

Consecințele administrării pe termen lung a antipsihoticelor (și nu numai) sunt evidente asupra expresiei genelor care controlează țintele asupra cărora acționează compușii respectivi. Rezultă creșterea expresiei sau alterarea expresiei unor gene cum ar fi cele care controlează funcția sinaptică, concentrația calciului i.c., expresia canalelor de K+, expresia receptorilor 5-HT₂, a sistemului DA, transducția de semnal, reglarea transcripției.

Procesele de plasticitate în circuitele neuronale și neurogeneza la adult reprezintă un fenomen ce reflectă însăși esența construcției sistemelor biologice complexe: stabilitatea și flexibilitatea. Stabilitatea împletită cu flexibilitatea, observată chiar și în ansamblul genomului. Noii neuroni care apar în anumite regiuni ale creierului (hipocamp și bulbul olfactiv) au funcții adaptative, prespecificate și diferite de ale neuronilor existenți și eventual de înlocuire a unor neuroni morți.

Plasticitatea cerebrală vizează capacitatea creierului de a-și schimba structura și funcția în procesul de maturare, învățare, modificări ale mediului sau în patologie. Cu alte cuvinte reprezintă un răspuns

Antipsihotice	Reglarea							
	Striat				Cortex			
	D2	D4	D1	D5	D2	D4	D1	D5
TIPICE								
Clorpromazină	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↓	↓
Haloperidol	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↓	↓
Malindona	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↓
Pimozid	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↓
ATIPICE								
Clozapină	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↓	↓
Olanzapină	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↓	↓
Remoxipirid	↑	↔	↔	↔	↑	↔	↓	↓
Risperidonă	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↓	↓
NON-ANTIPSIHOTIC								
Tiaprid (blocant D2)	↑	↑	↔	↔	↔	↑	↓	↓

Tabel II.1 – Reglarea D1/D2 – Un nou echilibru. Efectul tratamentului cronic cu antipsihotic asupra nivelului ARNm care codifică diferiți R dopaminergici în cortex și neostriat (*modificat după Lidow et al, TIPS, 1998, 19, april, 136-140*)

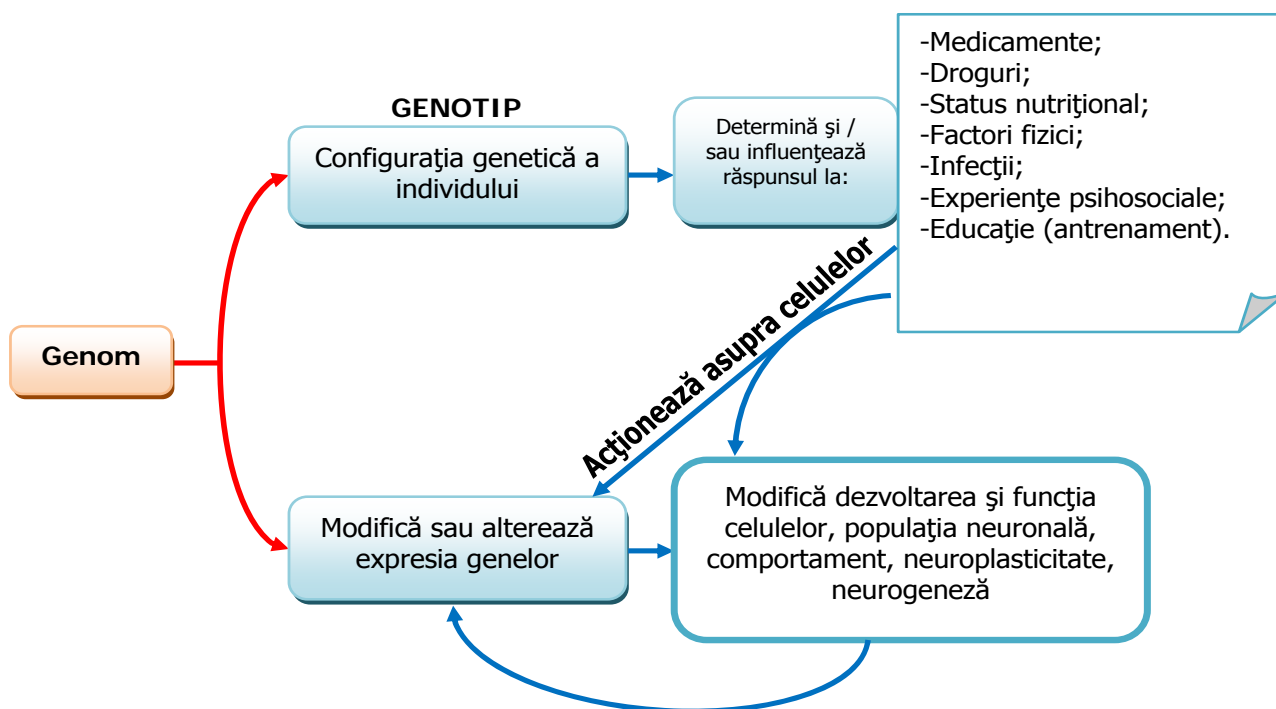


Figura nr. 2.1 - Interrelațiile dinamice ale genotipului cu factorii de mediu în ansamblu și consecințele asupra expresiei genelor (epigenetice)

adaptativ la provocările impuse organismului de starea mediului extern sau mediului său intern (Lledo PM et al., 2006).

Aceste modificări presupun mecanisme implicate la diferite nivele de organizare la nivel molecular, desfășurându-se la modificări de sistem cu schimbări ce vizează elementele neurale concomitent cu structurile suport gliale și vasele sanguine aferente.

În patologia creierului, inclusiv în tulburările psihiatrice (inclusiv modele experimentale) se constată alterări ale morfologiei subpopulației de neuroni, modificări neurochimice în fanta sinaptică, alterări ale semnalizării intracelulare și modificări expresiei genelor (Tsankova N. et al, 2007).

Reglarea expresiei genelor este considerată ca mecanism molecular care ar putea media adaptările stabile și maladaptările cerebrale.

Terapiei psihiatrice în administrare cronică i se pretinde virtual să realizeze o recuperare completă a bolnavului. Acest context presupune pe de o parte înțelegerea mecanismelor moleculare ale reversării alterărilor din schizofrenie, respectiv prin mecanism farmacodinamic (Tsankova N. et al, 2007), iar pe de altă parte consecințele complexe ale acestei prime faze și realizarea efectului terapeutic antipsihotic.

Sistemul nervos se adaptează rapid la schimbări de mediu fără mutații genetice prin coordonarea și corelarea informațiilor din exterior cu cele din interior generând un răspuns funcțional prin complexe

sisteme efectoare menținând astfel homeostazia.

Îmbinarea armonioasă între două tendințe, stabilitatea și flexibilitatea poate fi realizată de organism printr-o permanentă modificare a expresiei genelor (mecanisme epigenetice) doar prin remodelare cromatiniană fără modificări ale secvenței ADN (Colvis CM. et al, 2005). Acest concept în neurobiologie al remodelării cromatinei explică cum prin modificări ale expresiei genelor (care pot deveni transmisibile) la nivel neuronal și glial se produc modificări durabile în comportament. Aceste aspecte au un suport științific relevant atât clinic, cât și experimental.

Datele prezentate în această sinteză credem că ne permit să admitem că efectele multireceptor ale antipsihoticelor se soldează cu reglări și contrareglări ale proceselor aferente diferitelor neurotransmisii (activări sau inactivări ale receptorilor, modificări cantitative ale sintezei și eliberării neuromediatorilor, modificare interrelațiilor funcționale ale diferitelor sisteme interconectate de neuromediație etc.)(figura nr. 2.1). Aceste fenomene homeostatice cu latență redusă acționează ca semnale pentru alte fenomene mai complexe și mai lente presupunând modificarea expresiei unor gene care codifică pentru sinteza receptorilor cerebrali implicați (up and down-regulation) (Lidow et al., 1998) sinteza, transportul, depozitarea și eliberarea neuromediatorilor, plasticitatea sinaptică și /

sau neuroplasticitatea. În acest context am putea vorbi de o fază farmacoterapeutică, dacă aceasta este relevantă, cu amnarea simptomatologiei și stabilizarea tabloului clinic.

Procesul de modulare a expresiei genelor consecutiv impactului cu condițiile de mediu (în care includem medicamente administrate cronic, droguri de abuz, fumat etc.) (Voicu VA., 2005) poate fi considerat un motor al adaptării și chiar al evoluției organismelor.

Toate aceste procese complexe generate de antipsihotice au inevitabil consecințe asupra simptomatologiei schizofreniei, interacțiunea la nivelul receptorilor putând fi considerată o inițiere a unui proces complex care se stabilizează printr-un nou echilibru, realizat prin modificări ale expresiei genelor implicate. Dacă genomul se caracterizează prin stabilitate, modificările epigenetice pot explica variabilitatea inter- și mai ales intraindividuală a răspunsului la antipsihotice.

Ca o consecință a acțiunilor complexe inițiate de antipsihotic în faza farmacodinamică se produce un complex proces de resetare a sistemului grav alterat în schizofrenie, resetare de care depinde semnificația rezultatului terapeutic.

Notă:

Lucrarea a fost parțial finanțată din proiectul de cercetare nr. 41-053 PN II/2007

Bibliografie

1. **Albertson DN, Schmidt CJ, Kapatos G, Bannon MJ.**, Distinctive profiles of gene expression in the human nucleus accumbens associated with cocaine and heroin abuse, *Neuropsychopharmacology*. 2006 Oct;31(10):2304-12.
2. **Angelucci F, Brenè S, Mathé AA.**, BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models, *Mol Psychiatry*. 2005 Apr;10(4):345-52.
3. **Aravagiri M., Teper Y., Marder SR.**, Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats, *Biopharm Drug Disp*, 1999, 20(8), 369-377.
4. **Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL.**, Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients, *Arch Gen Psychiatry*. 1991 Nov;48(11):996-1001.
5. **Bozzi Y, Vallone D, Borrelli E.**, Neuroprotective role of dopamine against hippocampal cell death, *J Neurosci*. 2000 Nov 15;20(22):8643-9.
6. **Buckley PF.**, Receptor-binding profiles of antipsychotics: clinical strategies when switching between agents, *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 6:5-9.
7. **Carlsson A.**, Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia, *Am J Psychiatry*. 1978 Feb;135(2):165-73.
8. **Centonze D, Grande C, Saulle E, Martin AB, Gubellini P, Pavón N, Pisani A, Bernardi G, Moratalla R, Calabresi P.**, Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity, *J Neurosci*. 2003 Sep 17;23(24):8506-12.
9. **Cochran SM, Kennedy M, McKerchar CE, Steward LJ, Pratt JA, Morris BJ.**, Induction of metabolic hypofunction and neurochemical deficits after chronic intermittent exposure to phencyclidine: differential modulation by antipsychotic drugs, *Neuropsychopharmacology*. 2003 Feb;28(2):265-75.
10. **Colvis CM, Pollock JD, Goodman RH, Impey S, Dunn J, Mandel G, Champagne FA, Mayford M, Korzus E, Kumar A, Renthal W, Theobald DE, Nestler EJ.**, Epigenetic mechanisms and gene networks in the nervous system, *J Neurosci*. 2005 Nov 9;25(45):10379-89.
11. **Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK.**, The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia, *Brain Res Rev*. 2007 Dec;56(2):427-42.
12. **Dean CE.**, Antipsychotic-associated neuronal changes in the brain: toxic, therapeutic, or irrelevant to the long-term outcome of schizophrenia?, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006 Mar;30(2):174-89.
13. **Duman RS.**, Synaptic plasticity and mood disorders, *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 1:S29-34.
14. **Eastwood SL, Harrison PJ.**, Cellular basis of reduced cortical reelin expression in schizophrenia, *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):540-2.
15. **Eastwood SL, Heffernan J, Harrison PJ.**, Chronic haloperidol treatment differentially affects the expression of synaptic and neuronal plasticity-associated genes, *Mol Psychiatry*. 1997 Jul;2(4):322-9.
16. **Fatemi SH.**, Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and diseases, *Molec.Psychiatry*, 2005, 10, 251-257.
17. **Fatemi SH.**, Reelin glycoprotein in autism and schizophrenia, *Int Rev Neurobiol*. 2005;71:179-87.
18. **Frost DO, Tamminga CA, Medoff DR, Caviness V, Innocenti G, Carpenter WT.**, Neuroplasticity and schizophrenia, *Biol Psychiatry*. 2004 Oct 15;56(8):540-3.
19. **Gama CS, Andrezza AC, Kunz M, Berk M, Belmonte-de-Abreu PS, Kapczinski F.**, Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia and bipolar disorder, *Neurosci Lett*. 2007 Jun 8;420(1):45-48.
20. **Gerber DJ, Tonegawa S.**, Psychotomimetic effects of drugs--a common pathway to schizophrenia?, *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1047-8.
21. **Gogos JA.**, Schizophrenia susceptibility genes: in search of a molecular logic and novel drug targets for a devastating disorder, *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:397-422.
22. **Gordon Frankle W, Lerma J, Larnelle M.**, The synaptic hypothesis of schizophrenia, *Neuron*, 2003, 39, 206-216.
23. **Gratacòs M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X.**, Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia, *Biol Psychiatry*. 2007 Apr 1;61(7):911-22.
24. **Guterman Y.**, A neural plasticity perspective on the schizophrenic condition, *Conscious Cogn*. 2007 Jun;16(2):400-20.
25. **Harrison PJ.**, The neuropathological effects of antipsychotic drugs, *Schizophr Res*. 1999 Nov 30;40(2):87-99.

26. **Harrison PJ.**, The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation, *Brain*. 1999 Apr;122 (Pt 4):593-624.
27. **Harrison PJ., Weinberger DR.**, Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: as the matter of their convergence., *Molec.Psychiatry*, 2005, 10, 40-68.
28. **Heimer L.**, A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse, *Am J Psychiatry*. 2003 Oct;160(10):1726-39.
29. **Heimer L.**, A new anatomical framework for neuropsychiatric disorders and drug abuse, *Am.J.Psychiatry*, 2003, 160, 1726-1739.
30. **Hyman SE, Nestler EJ.**, Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action, *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):151-62.
31. **Iasevoli F, Polese D, Ambesi-Impiombato A, Muscietola G, de Bartolomeis A.**, Ketamine-related expression of glutamatergic postsynaptic density genes: possible implications in psychosis, *Neurosci Lett*. 2007 Apr 6;416(1):1-5.
32. **Kapur S, Agid O, Mizrahi R, Li M.**, How antipsychotic work – from receptor to reality, *J.Am.Soc.Exper.Neurotherap.*, 2006, 3, 10-21.
33. **Kapur S, Arenovich T, Agid O, Zipursky R, Lindborg S, Jones B.**, Evidence for onset of antipsychotic effects within the first 24 hours of treatment, *Am J Psychiatry*. 2005 May;162(5):939-46.
34. **Kapur S, Mamo D.**, Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 Oct;27(7):1081-90.
35. **Kapur S, Remington G.**, Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient, *Biol Psychiatry*. 2001 Dec 1;50(11):873-83.
36. **Kapur S, Seeman P.**, Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis, *Am J Psychiatry*. 2001 Mar;158(3):360-9.
37. **Kenakin T.**, Inverse, protean, and ligand-selective agonism: matters of receptor conformation, *FASEB J*. 2001 Mar;15(3):598-611.
38. **Klan E., Dever Th.E.**, Biochemical mechanisms for translational regulation in synaptic plasticity, *Nature Rev. Neurosci.*, 2004, Dec, 931-942.
39. **Konradi C, Heckers S.**, Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment, *Pharmacol Ther*. 2003 Feb;97(2):153-79.
40. **Laruelle M, Frankle WG, Narendran R, Kegeles LS, Abi-Dargham A.**, Mechanism of action of antipsychotic drugs: from dopamine D(2) receptor antagonism to glutamate NMDA facilitation, *Clin Ther*. 2005;27 Suppl A:S16-24.
41. **Leveque JC, Macías W, Rajadhyaksha A, Carlson RR, Barczak A, Kang S, Li XM, Coyle JT, Haganir RL, Heckers S, Konradi C.**, Intracellular modulation of NMDA receptor function by antipsychotic drugs, *J Neurosci*. 2000 Jun 1;20(11):4011-20.
42. **Lewis DA, Lieberman JA.**, Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology, *Neuron*. 2000 Nov;28(2):325-34.
43. **Li M, Fletcher PJ, Kapur S.**, Time course of the antipsychotic effect and the underlying behavioral mechanisms, *Neuropsychopharmacol.*, 2007 Feb;32(2):263-72.
44. **Lidow MS, Williams GV, Goldman-Rakic PS.**, The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics, *Trends Pharmacol Sci*. 1998 Apr;19(4):136-40.
45. **Lieberman JA, Jarskog LE, Malaspina D.**, Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia: the potential for neuroprotection, *J.Clin.Psychiatry*, 2006, 67(6), 983-990.
46. **Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, Keefe RS, Green AI, Gur RE, McEvoy J, Perkins D, Hamer RM, Gu H, Tohen M; HGDH Study Group.**, Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis, *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):361-70.
47. **Lledo PM, Alonso M, Grubb MS.**, Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits, *Nat Rev Neurosci*. 2006 Mar;7(3):179-93.
48. **Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS.**, Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus, *J Neurosci*. 2000 Dec 15;20(24):9104-10.
49. **Manji HK, Gottesman II, Gould TD.**, Signal transduction and genes-to-behaviors pathways in psychiatric diseases, *Sci STKE*. 2003 Nov 4;2003(207):pe49.
50. **Marder E, Goillard JM.**, Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function, *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jul;7(7):563-74.
51. **Meshul CK, Bunker GL, Mason JN, Allen C, Janowsky A.**, Effects of subchronic clozapine and haloperidol on striatal glutamatergic synapses, *J Neurochem*. 1996 Nov;67(5):1965-73.
52. **Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P.**, Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse, *Trends Neurosci*. 2001 Aug;24(8):479-86.
53. **Muglia P, Vicente AM, Verga M, King N, Macciardi F, Kennedy JL.**, Association between the BDNF gene and schizophrenia, *Mol Psychiatry*. 2003 Feb;8(2):146-7.
54. **Natesan S, Reckless GE, Nobrega JN, Fletcher PJ, Kapur S.**, Dissociation between in vivo occupancy and functional antagonism of dopamine D2 receptors: comparing aripiprazole to other antipsychotics in animal models, *Neuropsychopharmacology*. 2006 Sep;31(9):1854-63.
55. **Nichols CD, Sanders-Bush E.**, A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain, *Neuropsychopharmacology*. 2002 May;26(5):634-42.
56. **Pollock JD.**, Gene expression profiling: methodological challenges, results, and prospects for addiction research, *Chem Phys Lipids*. 2002 Dec 31;121(1-2):241-56.
57. **Reynolds GP.**, Receptor mechanisms in the treatment of schizophrenia, *J Psychopharmacol*. 2004 Sep;18(3):340-5.
58. **Rowan MJ, Anwyl R, Xu L.**, Stress and long-term synaptic depression, *Mol Psychiatry*. 1998 Nov;3(6):472-4.
59. **Seeman P, Talerico T.**, Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D2 receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine, *Am J Psychiatry*. 1999 Jun;156(6):876-84.
60. **Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura**

N, Hashimoto T, Maeda K, Koizumi S, Wakabayashi K, Takahashi H, Someya T, Nawa H., Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients, *Mol Psychiatry*. 2000 May;5(3):293-300.

61. Tammaing CA, Holcomb HH., Phenotype of schizophrenia: a review and formulation, *Mol Psychiatry*. 2005 Jan;10(1):27-39.

62. Tandon R, Greden JE, Haskett RF., Cholinergic hyperactivity and negative symptoms: behavioral effects of physostigmine in normal controls, *Schizophr Res*. 1993 Mar;9(1):19-23.

63. Tandon R, Greden JE., Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia, *Arch Gen Psychiatry*. 1989 Aug;46(8):745-53.

64. Tandon R, Taylor SE, DeQuardo JR, Eiser A, Jibson MD, Goldman M., The Cholinergic System in Schizophrenia Reconsidered: Anticholinergic Modulation of Sleep and Symptom Profiles, *Neuropsychopharmacol.*, 1999, 21, S189-S202.

65. Tononi G, Cirelli C., Modulation of brain gene expression during sleep and wakefulness: a review of recent findings, *Neuropsychopharmacology*. 2001 Nov;25(5 Suppl):S28-35.

66. Toro CT, Deakin JE., Adult neurogenesis and schizophrenia: a window on abnormal early brain development?, *Schizophr Res*. 2007 Feb;90(1-3):1-14.

67. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ., Epigenetic regulation in psychiatric disorders, *Nat Rev Neurosci*. 2007 May;8(5):355-67.

68. Verhoeff NPLG, Hussey D, Lee M, Taucher J., Papatheodoru G, Wilson AA, Houle S, Kapur S., Dopamine depletion results in increased neostriatal D2, but not D1, receptor binding in human, *Molec.Psychiatry*, 2002, 7, 322-328.

69. Voicu VA., Aripiprazolul – antipsihotic atipic cu un nou mecanism de actiune, 2005, *Terapeutica, farmacologie si toxicologie clinica*, 9 (1), 7-16.

70. Voicu VA., Psihofarmacologia, toxicologia clinica a drogurilor de abuz, Editura Academia Romana, Bucuresti, 2005.

71. Voicu VA., Radulescu E, Miron D., Mircioiu C., CYP 2D6 polymorphism and interindividual variability of drug response. A risperidone study case, *Rev.Med.Farm.Targu-Mures*, 2007, 53, 265-270.

72. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE., Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia, *Mol Psychiatry*. 2003 Jun;8(6):592-610.

73. Zörner B, Wolfer DP, Brandis D, Kretz O, Zacher C, Madani R, Grunwald I, Lipp HP, Klein R, Henn FA, Gass P., Forebrain-specific trkB-receptor knockout mice: behaviorally more hyperactive than “depressive”, *Biol Psychiatry*. 2003 Nov 15;54(10):972-82.