

# Molekularni mehanizmi u patologiji shizofrenije

---

**Ranilović, Monika**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:662091>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

SEMINARSKI RAD

**Molekularni mehanizmi u patologiji shizofrenije**  
**Molecular mechanisms in the pathology of schizophrenia**

Monika Ranilović

Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Domagoj Đikić

Zagreb 2020.

## POPIS KRATICA

ATD – amino-terminalna domena, COMT – katehol-O-metiltransferaza, CTD – karboksi-terminalna domena, DAAO – oksidaza D-aminokiselina, EEG – elektroencefalografija, GABA –  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina, GMS – glicinsko modulatorno mjesto, GWAS – Genome-wide association study, LBD – ligand vezujuća domena, LSD – lizergid, MMN – negativnost neslaganja, MRS – magnetna rezonantna spektroskopija, NMDA – N-metil-D-aspartat, NMDAR – NMDA receptor, PCP – fenciklidin, PET – pozitronska emisijska tomografija, PGC2 – Psychiatric Genomics Consortium, SNP – polimorfizam jednog polimorfizma, SR – serinska racemaza, TMD – transmembranska domena, 3D – trodimenzionalno

## ZAHVALA

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Domagoju Đikiću što mi je omogućio pisanje ovog seminara na željenu temu.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>2. DOPAMINERGIČKA HIPOTEZA</b> .....	2
2.1. Uspostavljanje dopaminergičke hipoteze.....	2
2.2. Istraživanja i dokazi .....	2
2.3. Utjecaj psihosocijalnog stresa na shizofreniju .....	4
2.4. Predloženi integrirajući model .....	5
<b>3. GLUTAMATERGIČKA HIPOTEZA</b> .....	7
3.1. Glavne postavke glutamatergičke hipoteze.....	7
3.2. Građa i funkcija NMDA receptora.....	8
3.3. Serinski “shuttle” .....	9
3.4. Istraživanja i dokazi u prilog glutamatergičkoj hipotezi .....	10
<b>4. OSTALE HIPOTEZE UKLJUČENE U NEUROTRANSMISIJU</b> .....	12
4.1. Serotoninska hipoteza .....	12
4.2. GABAergična hipoteza .....	13
4.3. Nikotinska hipoteza .....	13
<b>5. ULOGA UPALE I OKSIDATIVNOG STRESA U SHIZOFRENIJI</b> .....	13
5.1. Indikacije na povezanost upale i oksidativnog stresa s većim rizikom oboljenja od shizofrenije ..	13
5.2. Utjecaj upalnih procesa i markera na psihomotornu usporenost.....	14
<b>6. NEUROEPIGENETIKA U RAZVOJU SHIZOFRENIJE</b> .....	14
6.1. Uloga epigenetske regulacije u razvoju shizofrenije .....	14
6.2. Metilacijske promjene genoma u shizofreniji .....	15
6.3. Epigenetski biomarkeri shizofrenije u krvi .....	17
6.4. Uloga histonskih modifikacija i strukture kromatina .....	18
6.5. Promjene ne-kodirajućih RNA.....	18
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	19
<b>8. LITERATURA</b> .....	21
<b>9. SAŽETAK</b> .....	36
<b>10. SUMMARY</b> .....	36

## 1. UVOD

Shizofrenija je mentalna bolest koja uključuje tri vrste simptoma; pozitivne, negativne i kognitivne. Različiti izvori navode da zahvaća čak do 1% populacije (Stepnicki i sur., 2018). Pozitivni simptomi uključuju halucinacije, zablude (lažna uvjerenja), neorganizirane misli te abnormalno motorno ponašanje. Negativni simptomi podrazumijevaju smanjenu emocionalnu ekspresiju, bezvoljnost (nedostatak motivacije), alogiju (nesposobnost govorenja), anhedoniju (nesposobnost doživljavanja zadovoljstva u obično ugodnim životnim aktivnostima (Grubišin i sur., 2011)) i asocijalnost, a kognitivni simptomi uključuju nemogućnost koncentracije, nedostatke kratkoročnog pamćenja te izvršnih funkcija (Uno i Coyle, 2019). Patološki mehanizam shizofrenije nije u potpunosti razjašnjen i trenutni antipsihotici pokazuju znatna ograničenja. Učinkoviti su za samo otprilike pola bolesnika te uglavnom poboljšavaju samo pozitivne simptome dok negativni i kognitivni najčešće opstaju (Stepnicki i sur., 2018). Cilj ovog seminara jest istražiti postojeća znanja i hipoteze koje iz različitih aspekata nastoje objasniti patološki mehanizam u pozadini ovog poremećaja. Neke od postojećih hipoteza su dopaminergička hipoteza, glutamatergička hipoteza, serotoninergička hipoteza, GABA-ergična hipoteza itd. Istražuje se utjecaj i upalnih procesa te stresa i njihova potencijalna uloga u patologiji shizofrenije. Još jedan aspekt istraživanja jest moguća uloga epigenetike u moduliranju ispoljavanja nasljeđenih genetskih varijanti povezanih s većim rizikom razvijanja bolesti. Navedene hipoteze ne isključuju međusobno jedna drugu već iz različitih kuteva objašnjavaju dijelove vrlo kompleksnog mehanizma.

## 2. DOPAMINERGIČKA HIPOTEZA

### 2.1. Uspostavljanje dopaminergičke hipoteze

Prvi antipsihotik, klorpromazin (koji je prvo razvijen kao antihistaminik) i reserpin pokazali su se efektivni u tretiranju psihoze kod shizofrenije u ranim pedesetim godinama prošlog stoljeća. (Delay, 1952; Clough, 1955) Otkriveno je da reserpin uzrokuje smanjenje monoamina u sinaptičkim vezikulama inhibirajući vezikularni transporter monoamina.  $\alpha$ -metil-para-tirozin je specifični inhibitor tirozin hidroksilaze koja je početni enzim u sintetskom putu kateholamina i pokazalo se da također umanjuje simptome shizofrenije. (Gershon i sur., 1967). Navedena opažanja navela su Carlsona na zaključak da antipsihotici vrše svoju funkciju blokirajući dopaminergičke receptore za što je dobio i Nobelovu nagradu. Zatim, otkriće da amfetamin uzrokuje psihozu još jednom je uputilo na ulogu dopamina u patologiji shizofrenije (Stepnicki i sur., 2018) s obzirom da inhibira presinaptički vezikularni monoamin transporter 2 i transporter dopamina, što uzrokuje povećanje koncentracije dopamina u sinaptičkoj pukotini (Snyder i sur., 1974). Kasnije se hipoteza razvila tako da povezuje prefrontalnu hipodopaminergiju i strijatalnu hiperdopaminergiju, a trenutno se temelji na hipotezi prekomjernog oslobađanja odnosno otpuštanja neuroprijenosnika (Stepnicki i sur., 2018). Hipoteza prekomjernog otpuštanja neuroprijenosnika pretpostavlja da je djelovanje otpuštanja poremećeno prekomjernim "ispaljivanjima" dopamina u psihotičnoj epizodi dok je kod zdravih osoba dopamin odgovoran za reguliranje kontekstualno prikladnih otpuštanja (Kapur, 2003). Dakle, dolazi do pridavanja značaja stimulansima koji bi inače bili zanemareni.

### 2.2. Istraživanja i dokazi

Postmortem istraživanja pokazala su dopaminergičku disfunkciju u mozgu i njenu anatomsku poziciju dokazavši povećanu razinu dopamina, njegovih metabolita i receptora u strijatumu ljudi oboljelih od shizofrenije (Lee i Seeman, 1980; Seeman i Kapur, 2000). No, nepoznato je bilo je li disfunkcija povezana s postankom bolesti ili je karakteristika kasne faze poremećaja ili je posljedica antipsihotičnih lijekova (Howes i sur., 2017). Istraživanja su pokazala da je bazna zauzetost D2 i D3 receptora povišena što upućuje na povećanu razinu dopamina kod mirovanja (Kegeles i sur., 2010; Abi Dargham i sur., 2000). Slifstein et al. pokazali su da ljudi koji boluju

od shizofrenije imaju smanjeno izlučivanje dopamina u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu nakon izlaganja amfetaminu te da to korelira s aktivacijom dorzolateralnog prefrontalnog korteksa tijekom zadatka koji uključuje kratkoročno pamćenje. Dakle, također dolazi do smanjene aktivacije dorzolateralnog prefrontalnog korteksa. Na temelju takvih rezultata predloženo je da bi dopaminergična hipofunkcionalnost mogla biti odgovorna za negativne i kognitivne simptome. Različita istraživanja navode da dopaminergičke abnormalnosti postoje i kod ljudi kojima nije još dijagnosticirana shizofrenija, ali su u velikom riziku da je razviju. Početno istraživanje pokazalo je da je sinteza dopamina povišena kod ljudi u visikom riziku razvoja shizofrenije i da korelira s ozbiljnošću ranih simptoma (Howes i sur., 2009). Kasnije je istraživanje ponovljeno i pokazano da su takvi rezultati specifični za one osobe koje na kraju razviju psihozu (Egerton i sur., 2011). Dakle, povišena razina dopamina mogla bi se razmatrati kao predikcija kasnijeg razvoja psihoze. Također, navode da u takvim slučajevima tretman antipsihoticima koji se temelje na blokadi dopamina pokazuje efikasnost u utišavanju ranih simptoma (McGlashan i sur., 2006; Ruhrmann i sur., 2007). Takvi rezultati mogu uputiti na zaključak da se dopaminergički poremećaj javlja od samog početka i da nije rezultat liječenja ili karakteristika kasne faze bolesti, no ipak ne govori o tome je li dopaminergička disfunkcija odgovorna za sam razvitak bolesti.

GWAS ("Genome-wide association study") identificirao je 108 lokusa povezanih sa shizofrenijom, a jedan od tih lokusa bio je gen za D<sub>2</sub> receptor (receptor za dopamin) (Ripke i sur., 2014). Kasnija sustavna analiza PGC2 ("Psychiatric Genomics Consortium) pokazala je da je glavni put gena povezanih sa shizofrenijom upravo put dopaminergičke sinapse (Kanehisa i sur., 2016). Tome u prilog ide još jedna analiza koja se fokusirala na set od 11 gena povezanih sa sintezom dopamina, metabolizmom dopamina i neurotransmisijom. Potvrdili su povezanost s polimorfizmom jednog nukleotida (SNP) u blizini DRD2 (Edwards i sur., 2016). Howes i sur. navode kako je bitno imati na umu da taj SNP može modulirati funkciju i nekog drugog gena "in cis" ili "in trans", a ne samo navedenog DRD2 gena. Uz povećani rizik za razvoj shizofrenije povezani su i nizvodni geni dopaminergičke neurotransmisije. Primjer takvih gena su geni za kinaze poput serinske kinaze Akt. Kinaza Akt3 je povezana s razvojem shizofrenije u gore navedenom GWAS istraživanju (Ripke i sur., 2014). Katehol-O-metiltransferaza je glavni katabolički enzim u putu dopamina i lociran je u jednom od genetskih rizičnih faktora koji su najjače povezani s razvojem shizofrenije, deleciji 1.5-3 Mb na 22q.11.2. COMT (katehol-O-

metiltransferaza) sadrži funkcionalni polimorfizam koji uključuje supstituciju valina u metionin (Bassett, 2008).

Postoje indikacije da brojne rizične genetske varijante utječu na regulaciju dopamina uzvodno. Npr. hipofunkcionalnost NMDA (N-metil-D-aspartat) remeti inhibitorno ekscitatornu ravnotežu u interneuronima i tako dovodi do povećanja otpuštanja dopamina (Howes i sur., 2015). Tako, dva sustava koji mogu modulirati funkciju dopamina jesu GABAergični i glutamatergički sustavi. U jednom istraživanju na 11000 osoba oboljelih od shizofrenije i 16000 zdravih kontrolnih osoba, pokazano je povećanje varijanti u broju kopija unutar gena za ta dva sustava koji inače imaju ekscitatorne i inhibitorne efekte na dopaminergičku funkciju (Pocklington i sur., 2015).

### 2.3. Utjecaj psihosocijalnog stresa na shizofreniju

Uz genetske čimbenike, neurorazvojne faktore i korištenje kanabisa, kronični psihosocijalni stresori prihvaćeni su kao faktori koji povećavaju rizik od razvoja shizofrenije (Howes i sur., 2017). Istraživanja na životinjama pokazala su da akutni stresori dovode do kortikalnog otpuštanja dopamina i da to smanjuje strijatalno otpuštanje dopamina (Pycock i sur., 1980; Pani i sur., 2000). Dopaminergička inhibicija kortikalnih glutamatergičkih neurona koji su ispruženi u strijatumu i srednji mozak je mogući način na koji ovo djeluje (Del Arco, 2008). Također, povećana sinteza dopamina i otpuštanje kao odgovor na stres primijećena je kod osoba koje su pretrpjele nesreće u djetinjstvu (Egerton i sur., 2016). Istraživanje koje je proučavalo stresom potaknuto kortikalno izlučivanje dopamina predlaže kako je Met alel povezan sa smanjenim otpuštanjem i time većim subjektivnim odgovorom na stres (Hernaus i sur., 2013). Tijekom akutnog stresa homozigoti za Met alel pokazuju poremećaj u radu kratkoročnog pamćenja i smanjenu aktivaciju prefrontalnog korteksa dok nositelji Val alela pokazuju suprotan efekt (Buckert i sur., 2012). U Val homozigotima povećani stres u životu korelira sa smanjenom metilacijom što pak korelira s lošijim radom kratkoročnog pamćenja (Ursini i sur., 2011). Dakle, stres nema povoljno djelovanje niti kod Met homozigota niti kod Val homozigota. Slično tome, moždani neurotrofni faktor također sadrži funkcionalni polimorfizam valina i metionina. PET (pozitronska emisijska tomografija) istraživanje



pokazalo je da nosioci Met alela imaju veliko strijatalno otpuštanje dopamina u kontekstu bolnih stresora (Pecina i sur., 2014).

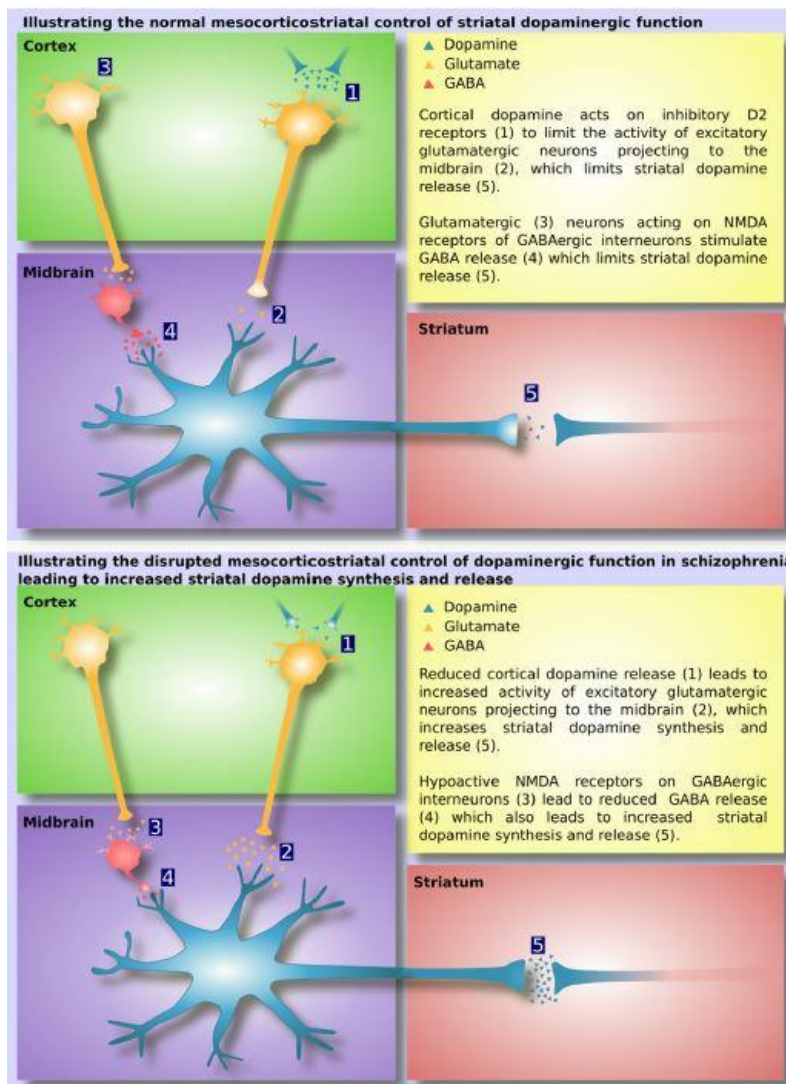
Ekspresija i funkcija DRD2 pod utjecajem je genetskog polimorfizma i okolišnih čimbenika. Peciña i sur. pokazali su na zdravim osobama da heterozigoti za DRD2 polimorfizam pokazuju veće strijatalno otpuštanje dopamina u odgovoru na stres u odnosu na homozigote. Još jedan od vrlo istraživanih lokus povezanih s većim rizikom razvitka shizofrenije jest DISC1 (Disrupted in shizofrenia 1). Uključen je u put regulacije presinaptičke funkcije dopamina. U induciranim pluripotentnim stem stanicama od osoba oboljelih od shizofrenije pokazao je abnormalnu ekspresiju (Ishizuka, 2006; Brennand i sur., 2006). U prilog ulozi DISC1 u razvoju shizofrenije idu i rezultati istraživanja na životinjskim modelima koja su pokazala da promjene u DISC1 mogu dovesti do poremećenog razvoja mezokortikalnih dopaminergičkih živaca i povećanog strijatalnog otpuštanja dopamina kao odgovor na tretman amfetaminom (Brandon, 2011).

#### 2.4. Predloženi integrirajući model

Ukupni efekt gore spomenutih uzvodnih i nizvodnih genetskih varijanti koje mogu utjecati na regulaciju dopamina jest povećanje osjetljivosti srednjih trnovitih živaca (eng. “medium spiny neurons”) u strijatumu na dopamin. To je navelo Howes i sur. na zaključak kako genetski rizični faktori djeluju na dva načina. Uzvodni faktori djeluju tako da čine dopaminergične živčane stanice osjetljivima na disregulaciju, a nizvodni faktori amplificiraju taj efekt. Navode kako su nedavna istraživanja na pacijentima i njihovim rođacima pokazala oslabljeno otpuštanje dopamina u korteksu, što vjerojatno smanjuje inhibiciju mezostrijatalnog otpuštanja dopamina povećanim strijatalnim otpuštanjem dopamina u odgovoru na stres. Preklinička istraživanja govore da to uključuje glutamatergičke nastavke u strijatumu i srednjem mozgu koji djeluju na GABAergičke interneurone koji su oboje hipofunkcionalni zbog rizičnih genetskih varijanti (Howes i sur., 2017). Iz takvog modela proizlazi potreba za tretmanom koji selektivno smanjuje dopaminsku neurotransmisiju u strijatumu, a povećava u korteksu. Na odabir tretmana može utjecati i količina uzvodnih ili nizvodnih rizičnih varijanti kod pojedinca. Ljudi s povećanom količinom uzvodnih rizičnih genetskih varijanti mogu pokazivati presinaptičku dopaminsku disfunkciju dok ljudi s puno nizvodnih rizičnih varijanti mogu imati minimalnu presinaptičku

disfunkciju, ali veliku osjetljivost na čak i male količine oslobođenog dopamina (Howes i sur., 2017). Dakle, lijekovi koji djeluju na presinaptičku disfunkciju vjerojatno neće pokazivati željeni učinak kod ljudi s povećanom količinom nizvodnih genetskih varijanti i obratno.

Na gornjem dijelu Slike 1 prikazana je normalna mezokortikalna kontrola strijatalne dopaminergičke funkcije. Kortikalni dopamin djeluje na inhibitorne D2 receptore tako da ograniče aktivnost pobudnih glutamatergičkih neurona koji se nastavljaju u srednji mozak što ograničava strijatalno otpuštanje dopamina. Na donjem dijelu Slike 1 prikazana je poremećena mezokortikalna kontrola dopaminergičke funkcije koja dovodi do povećane strijatalne sinteze dopamina i otpuštanja. Smanjeno kortikalno otpuštanje dopamina dovodi do povećane aktivnosti pobudnih glutamatergičkih neurona koji se projiciraju u srednji mozak što povećava strijatalnu sintezu dopamina i otpuštanje. Slabija aktivnost NMDA receptora na GABAergicima interneuronima dovodi do smanjenja otpuštanja GABA-e što dovodi do povećane strijatalne sinteze dopamina i otpuštanja (Howes i sur., 2017).



**Slika 1:** Regulacija mezostrijatalne dopaminergičke funkcije kortikalnim glutamatergičkim nastavcima i GABA-ergičkim interneuronima (Howes i sur., 2017)

### 3. GLUTAMATERGIČKA HIPOTEZA

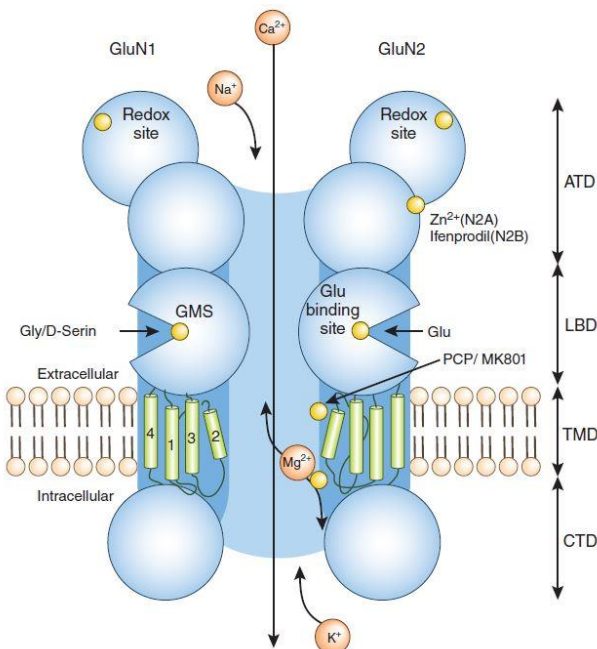
#### 3.1. Glavne postavke glutamatergičke hipoteze

Glutamat je jedan od glavnih pobudnih neurotransmitera (Stępnicki i sur., 2018). Djeluje kao ligand na NMDA receptore. NMDA receptori spadaju u ionske kanale čije otvaranje je regulirano ligandom te osim pobudne funkcije, važni su za ekscitotoksičnost i plastičnost (Cull-

Candy i sur., 2001; Paoletti, 2007). Poremećaji u glutamatergičkoj neurotransmisiji mogu utjecati na sinaptičku plastičnost i kortikalne krugove (Harrison, 2005). Antagonisti NMDA receptora kao što su fenciklidin i ketamin mogu uzrokovati simptome nalik simptomima karakterističnim za shizofreniju (Faber, 2003). Na temelju takvih rezultata pretpostavljeno je da je shizofrenija rezultat smanjene funkcije NMDA receptora (Coyle, 1996).

### 3.2. Građa i funkcija NMDA receptora

Glutamat kao jedan od najviše zastupljenih pobudnih neurotransmitera u mozgu djeluje na metabotropne receptore udružene s G proteinom (mGlu) i ionotropne receptore. NMDA receptor (NMDAR) je jedan od 3 ionotropna receptora. Ostala dva ionotropna receptora su  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metilisoksaol-4-propionat receptor i kainitni receptor. NMDAR se razlikuje od ostala dva po sporoj i nepotpunoj desenzitizaciji. Ima heterotetramernu strukturu koja se sastoji od dvije GluN1 podjedinice u kompleksu s dvije GluN2 podjedinice ili kombinacijom jedne GluN2, a jedne GluN3 podjedinice. Struktura NMDAR prikazana je na Slici 2. Sastoji se od amino-terminalne domene (ATD) koja sadrži redoks mjesta, ligand vezujuće domene (LBD) koja sadrži glicinsko modulatorno mjesto (GMS) i mjesto vezanja glutamata, transmembranske domene (TMD) i karboksi-terminalne domene (CTD) (Uno i Coyle, 2019).

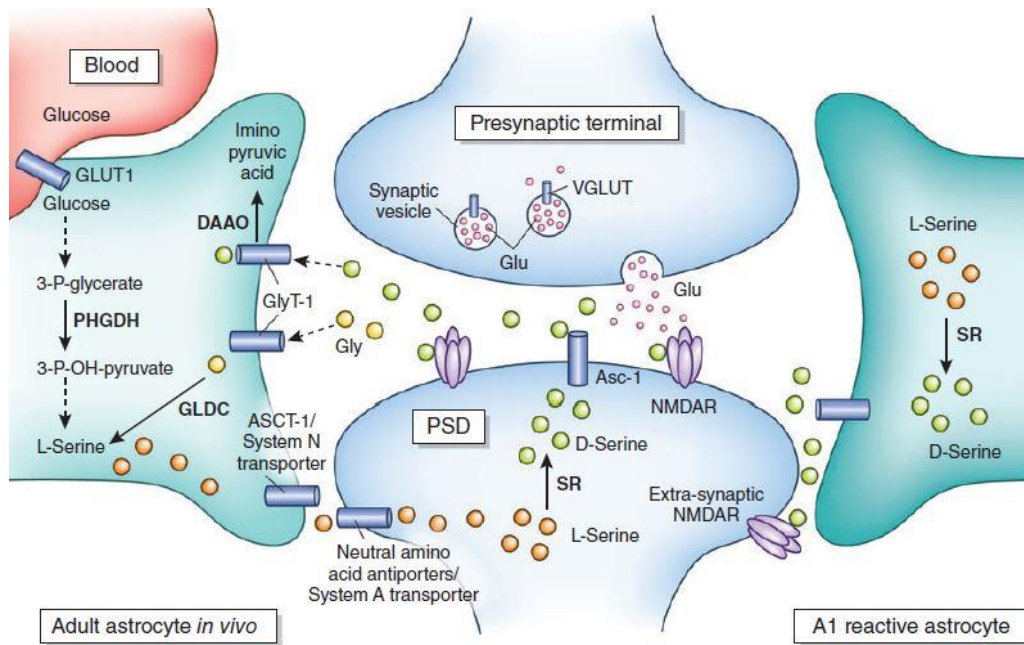


**Slika 2:** Građa NMDAR receptora. ATD – amino-terminalna domena, CTD – karboksi-terminalna domena, GMS – glicinsko modulatorno mjesto, TMD – transmembranska domena. Preuzeto od Uno i Coyle, 2019.

Podjedinica GluN1 je kodirana genom GRIN1 i pojavljuje se u 8 različitih izoformi temeljem različitih načina prekranja. Podjedinica GluN2 ima 4 varijante koje su kodirane posebnim genima (GluN2A-D), a GluN3 dvije varijante kodirane genima Grin3A-B (Paoletti i sur., 2013). Za aktivaciju NMDA receptora potrebna su tri istovremena događaja. Prvo, potrebna je postsinaptička depolarizacija kako bi se uklonila blokada magnezijom na GluN1 kationskom kanalu. Drugo, GMS (modulatorno mjesto glicina) na GluN1 mora biti zauzeto glicinom ili D-serinom. Treće, potrebno je vezanje glutamata na svoje vezno mjesto na GluN2. Ako su zadovoljena sva tri događaja istovremeno, dolazi do otvaranja kanala i ulaska kalcija što potiče daljnje kaskade u stanici (Balu, 2016).

### 3.3. Serinski “shuttle”

Kortikolimbicke regije mozga bogate su D-serinom koji lokalizira na istim mjestima kao i NMDAR (Schell i sur., 1995). Nedavno je otkriveno da upalni A1 reaktivni astrociti ekspimiraju serinsku racemazu (SR) i sintetiziraju D-serin. Takvi astrociti uglavnom proliferiraju nakon ozljede mozga dok se razina SR u živčanim stanicama, gdje je inače normalno ekspimirana, smanjuje (Perez i sur., 2017). Smatra se da se L-serin sintetizira iz glukoze u odraslim astrocitima te da se onda transportira u postsinaptičke neurone kako bi se promijenio u D-serin serinskom racemazom iz neurona. Taj process naziva se serinski “shuttle” (Wolosker i sur., 2016). To osigurava da je glicinsko modulatorno mjesto postsinaptičkog NMDAR zauzeto D-serinom kako bi odmah došlo do odgovora uslijed vezanja glutamata. Zaustavljanje djelovanja D-serina vrši se ponovnim unosom u astrocite gdje ga katabolizira pomoću DAAO (oksidaza D-amino kiselina) (Coyle, 2018). Dakle, promjene u ovom putu serina mogu dovesti do promijenjene zauzetosti glicinskog modulatornog mjesta, a time i promijene u aktivaciji NMDAR uslijed vezanja glutamata. Opisani put serina prikazan je na Slici 3.



**Slika 3:** Prikaz serinskog *shuttle-a*. Preuzeto iz Uno i Coyle, 2019.

#### 3.4. Istraživanja i dokazi u prilog glutamatergičkoj hipotezi

NMDAR antagonisti poput PCP-a i ketamina potiču psihozu nalik simptomima shizofrenije, ali također i negativne te kognitivne simptome koji traju do 2 tjedna (Snyder, 1980). Također, primjena glutamatergičkih anagonista uzrokuje pogoršanje simptoma pacijenata oboljelih od shizofrenije (Lahti i sur., 1995). Anti-NMDAR encefalitis je autoimuni poremećaj karakteriziran simptomima nalik shizofreniji kojeg uzrokuju autoantitijela protiv ekstracelularne domene NMDAR. Autoantitijela uzrokuju internalizaciju postsinaptičkih NMDAR receptora (Dalmau i sur., 2007). Svi navedeni rezultati upućuju na povezanost smanjene funkcionalnosti NMDA receptora i simptoma shizofrenije te potvrđuju ulogu glutamatergičke hipoteze u toj bolesti. Također, već spomenuta GWAS studija koja je identificirala povezanost 108 lokusa s rizikom razvoja shizofrenije, indentificirala je i nekoliko lokusa uključenih u glutamatergičku neurotransmisiju i nizvodne medijatore kao što su mGlu<sub>3</sub> (gen GRM3), GluN2A (gen GRIN2A), SR (gen SRR), itd. (Horwitz i sur., 2019).

Nedavno istraživanje pokazalo je pak značajno povećanje u glutamatergičkoj neurotransmisiji u limbičkom sustavu, u razini glutamata i glutamina u srednjem dijelu temporalnog režnja i u bazalnim ganglijima te u razini glutamina u talamusu (Merritt i sur.,

2016). Neka istraživanja istražila su razinu glutaciona u mozgu pacijenata oboljelih od shizofrenije. Glutacion je tripeptid koji se sastoji od glutamata, cisteina i glicina, a važan je u zaštiti mozga od oksidativnog stresa jer djeluje kao unutarstanični antioksidant. Utječe na redoks mjesto NMDAR pa povećana vanstanična razina glutaciona potiče glutatom induciranu aktivaciju NMDAR (Uno i Coyle, 2019). Neka istraživanja pokazala su da je razina glutaciona u srednjem prefrontalnom korteksu niža kod shizofrenije nego kod zdravih osoba (Do, 2000). Ipak, druga istraživanja nisu zabilježila značajnu razliku (Matsuzawa, 2008; Terpstra i sur., 2005).

Polje negativnosti neusklađenosti (MMN), P300 i oscilacije  $\gamma$  pojasa su električne pojave koje mogu biti informativne kao markeri shizofrenije. To su fenomeni koji se detektiraju elektroencefalografijom koja je jedna od najmanje invazivnih metoda za praćenje neurofiziološke funkcije mozga (Uno i Coyle, 2019). Razina glutamatergičkih aminokiselina u plazmi korelira s atenuiranom MMN amplitudom kod osoba u ranim stadijima psihoze (Nagai i sur., 2017). Dakle, utišana MMN amplituda može ukazati na smanjenu razinu glutamata u plazmi. Druga EEG (elektroencefalografija) i MRS (magnetna rezonantna spektroskopija) studija pokazala je pozitivne korelacije između P300 amplitude i omjera glutamina i glutamata te koncentracije glutamina u anteriornom cingulatu (Hall i sur., 2015). Gamma oscilacije normalno koreliraju s izvođenjem različitih kognitivnih zadataka, a NMDAR direktno sudjeluje u formiranju ritma (Carlen i sur., 2012). Dakle i  $\gamma$  oscilacije mogu poslužiti kao biomarker aktivnosti NMDAR. Uz daljnju potvrdu ovih korelacija, detektiranje MMN, P300 i  $\gamma$  oscilacija moglo bi se koristiti kao neinvazivna metoda za detektiranje poremećene razine glutamata, glutamina i NMDAR, a time i rano dijagnosticiranje poremećaja.

Jedno istraživanje pokazalo je smanjenu razinu podjedinice GluN1 u prefrontalnom korteksu u post-mortalnim mozgovima osoba sa shizofrenijom (Catts, 2016). Druga istraživanja pokazala su smanjenu ekspresiju GluN1 u dentatnom girusu i smanjenu ekspresiju GluN1 i GluN2B podjedinica u lijevom hipokampusu u odnosu na desni kod osoba sa shizofrenijom (Law i Deakin, 2001; Pilowsky i sur., 2006; Vrajova i sur., 2010, Geddes, 2014). Također, zabilježen je i porast razine postsinaptičke gustoće NMDAR u post-mortalnom dorzolateralnom prefrontalnom korteksu usprkos smanjenom NMDAR signaliziranju (Benerjee, 2015). Pokazane su i brojne abnormalnosti GMS modulatora, smanjena razina SR i D-serina (Bendikov, 2007; Hashimoto, 2005; Morita i sur., 2007). Null mutante miševi za enzim SR koji je kodiran rizičnim

genom SRR pokazali su smanjenje veće od 85% razine endogenog D-serina u korteksu i hipokampusu i kognitivne poremećaje povezane sa shizofrenijom (Basu i sur., 2009).

Miševi kojima nedostaje sinaptički protein disbindin kodiran genom DTNBP1 pokazuju fenotip nalik shizofreniji, uključujući smanjenu funkciju NMDAR, poremećenu inhibitornu transmisiju, povećanu osjetljivost u prefrontalnom korteksu i kognitivne poremećaje (Balu, 2016).

Glicinsko modulatorno mjesto je glavni cilj novih tretmana temeljenih na glutamatergičkoj hipotezi, posebno za tretiranje negativnih i kognitivnih simptoma. Pokazalo se da oralno uzimanje glicina poboljšava negativne simptome (Heresco-Levy, 1999). Uzimanje D-serina ili D-alanina pokazalo se također korisnim protiv negativnih simptoma (Tsai i sur., 1998). DAAO je glavni enzim važan za kataboliziranje D-serina i osjetljiv je na inhibiciju benzoičnom kiselinom. U ispitivanju primjene tretmana natrijevim benzoatom pokazalo se da benzoat poboljšava različite simptome i neurokogniciju pacijenata s kroničnom shizofrenijom (Lane, 2013). Stimuliranje redoks modulatornog mjesta na NMDAR također pojačava funkciju NMDAR. Glutation je modulator tog mjesta, dakle i on može poslužiti u terapiji induciranjem aktivacije NMDAR (Uno i Coyle, 2019). Većina ovih rezultata upućuje na hipofunkcionalnost NMDA receptora u patologiji shizofrenije. Tome u prilog ide i opažanje da različite tvari koje povećavanju njegovu aktivnost pozitivno djeluju na simptome.

#### **4. OSTALE HIPOTEZE UKLJUČENE U NEUROTRANSMISIJU**

##### **4.1. Serotoninska hipoteza**

Na temelju efekta djelovanja LSD-a i antipsihotičnog djelovanja risperidona i klopazina koji su ligandi dopaminskih i serotoninskih receptora pokrenuta su istraživanja o njihovoj povezanosti i mogućnosti korištenja kao ciljnog mjesta djelovanja lijekova (Kapur, 1996). Eggers je predložio da višak serotonina iz dorzalne raphe jezgre može poremetiti aktivnost kortikalnih neurona kod shizofrenije, a višak serotonina posljedica je stresa (Eggers, 2012). Pozitivna strana antagonista serotonina jest što poboljšavaju ekstrapiramidalne nuspojave antipsihotičnih lijekova. Usprkos nedostatku dokaza o prekomjernom serotoninskog signaliziranju u patologiji shizofrenije, serotoninski receptori svakako predstavljaju obećavajuće ciljno mjesto djelovanja novih lijekova koji bi olakšali i kognitivne i negativne simptome bolesti (Abi-Dargham, 2007; Nikiforuk, 2016).



## 4.2. GABAergična hipoteza

$\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA) je glavni inhibitorski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu (Benes, 2015). GABAergični interneuroni ključni su za supresiju, sinkronizaciju i oscilacije aktivnosti neurona koje su neophodne za percepciju, pamćenje i razmišljanje. Post-mortalne analize potvrdile su hipotezu o poremećenoj GABA transmisiji kod shizofrenije. Smanjena koncentracija dekarboksilaze-67 glutaminske kiseline, enzima važnog u sintezi GABA-e, primjećena je u dijelovima mozga povezanim s kognitivnim funkcijama (dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, anteriornom cingularnom korteksu, motornom korteksu, vizualnom korteksu i hipokampusu) (Tso i sur., 2015).

## 4.3. Nikotinska hipoteza

Nikotinska hipoteza temelji se na opažanju da mnogi ljudi oboljeli od shizofrenije puše. Tvrdi se kako im pušenje pomaže smanjiti negativne simptome (Brunzell i sur., 2012). To može biti posljedica same bolesti ili posljedica terapije (Manzella, 2015).

# 5. ULOGA UPALE I OKSIDATIVNOG STRESA U SHIZOFRENIJI

## 5.1. Indikacije na povezanost upale i oksidativnog stresa s većim rizikom oboljenja od shizofrenije

Pokazano je da infekcije i imunološki poremećaji tijekom života povećavaju rizik od razvoja shizofrenije (Watking, 2016; Benros i sur., 2014). U prilog tome ide i opažanje da tijekom epidemija gripe, žene češće rađaju djecu koja razviju shizofreniju (Brown i Derkits, 2010). Jedan od upalnih modela psihičkih poremećaja jest anti-NMDAR encefalitis koji uzrokuje simptome nalik simptomima shizofrenije. Nedavna istraživanja pokazala su da oksidativni stres utječe na interneurone (Emiliani i sur., 2014) i na lipidima bogatu bijelu tvar (Takahashi i sur., 2011).

## 5.2. Utjecaj upalnih procesa i markera na psihomotornu usporenost

Goldsmith et al. istražili su povezanost upale i upalnih markera u perifernoj krvi pacijenata s pojavom psihomotorne usporenosti. U istraživanju je sudjelovalo 43 osobe oboljele od shizofrenije i 29 zdravih osoba. Testirali su ih raznim psihomotornim zadacima te izmjerili sljedeće upalne markere iz periferne krvi: IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-10, TNF, MCP-1, IL-6sr, IL-1RA i TNFR2. Povezanost je pronađena za TNF, IL-10, IL-6sr i TNFR2 za test tipkanja prstom dominantne ruke, IL-10 i IL-6sr za tipkanje prstom nedominantne ruke, TNF i IL-10 za povezivanje točkica poligona te TNF, IL-10, IL-6sr, TNFR2 i IL-1RA za simbolno kodiranje. Dakle, postoji povezanost između razine pojedinih inflamatornih markera i psihomotorne usporenosti testirane različitim zadacima. Opći linearni model pokazao je značajno veću koncentraciju IL-1RA kod pacijenata u usporedbi s kontrolama te značajno veću koncentraciju TNF, dok ostali marker nisu pokazali značajnu razliku. Psihomotorna usporenost prisutna je već na samom početku poremećaja kod novodijagnosticiranih bolesnika koji još nisu primali terapiju (Gold i sur., 1999). Dakle, abnormalnosti u razini inflamatornih markera nisu posljedica tretmana bolesti. Također, poremećaji u psihomotornoj aktivnosti zabilježeni su i kod osoba s klinički velikim rizikom razvoja psihoze te kod bliskih rođaka pacijenata. Moguće je da postoji genetska komponenta rizika (Hou i sur., 2016). Zanimljivo je da su TNF, koji je proupalni citokin, i IL-10, koji je protu-upalni citokin, oba povezana sa usporenim djelovanjem pacijenata sa shizofrenijom te su oba povišena kod pacijenata sa shizofrenijom. Smatra se da takav rezultat otkriva protu-regulatorni mehanizam koji djeluje da bi se izbalansiralo povećanje razine proupalnih citokina (Goldsmith, 2016). Pacijenti tretirani upalnim citokinom INF- $\alpha$  pokazali su povećani metabolizam glukoze u bazalnim ganglijima što se smatra da je povezano s poremećenom inhibicijom posredovanom dopaminom oscilatornih naleta aktivnosti u jezgrama bazalnih ganglija (Capuron i sur., 2007, Juengling i sur., 2000). Potrebna su dodatna istraživanja koja će inducirati ili blokirati upalu kako bi se utvrdila uzročna posljedična veza između psihomotorne usporenosti i upale kod pacijenata oboljelih od shizofrenije (Goldsmith i sur., 2020).

## 6. NEUROEPIGENETIKA U RAZVOJU SHIZOFRENIJE

### 6.1. Uloga epigenetske regulacije u razvoju shizofrenije

Kod razvoja shizofrenije, identificirane genetske varijante objašnjavaju samo jedan dio rizika razvoja bolesti. Neuroepigenetika vjerojatno ima ulogu u definiraju ostataka rizika te u određivanju prelaska sa stanja velikog rizika razvoja bolesti u stvarni razvoj bolesti. Kako se svojstva shizofrenije postuno javljaju tijekom razvoja u interakciji s unutarnjim i vanjskim okolišom, patofiziologija poremećaja vjerojatno djelomično leži i u promijenjenom regulatornom epigenetskom mehanizmu (Punzi i sur., 2018). To je u skladu s hipotezom da je shizofrenija razvojni poremećaj mozga. Velika stopa nasljednosti shizofrenije nalaže veliku ulogu genetskih varijanti u razvoju poremećaja, no ta činjenica jest dokaz i velikog značaja epigenetskih promjena s obzirom da se epigenetika odnosi na modifikacije genske ekspresije koje mogu biti nasljeđene i ne uključuju promjene u DNA sekvenci (Dupont i sur., 2009; Berger i sur., 2009). Također, otvara se mogućnost epigenetske modulacije identificiranih rizičnih alela. Većina od 108 identificiranih rizičnih lokusa odnosi se na polimorfizme u nekodirajućim regijama genoma koje su bogate pojačivačima i promotorima (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Lee i Kellis, 2016). Dakle, epigenetska modifikacija tih regija mogla bi utjecati na razinu ekspresije drugih gena koji potencijalno imaju ulogu u razvoju shizofrenije. Metilacija histona H3K4 pokazala se kao glavni put povezani sa shizofrenijom (Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium, 2015), ali i povezanost histonske metilacije s identificiranim rizičnim lokusima u raznim psihijatrijskim poremećajima.

## 6.2. Metilacijske promjene genoma u shizofreniji

Glavne epigenetske modifikacije uključuju metilaciju i hidrosimetilaciju citozina na petom C atomu (Kriaucionis i Heintz, 2009). Mill et al. proveli su post-mortalnu analizu metiloma tkiva frontalnog korteksa kod osoba oboljelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja. Pokazali su povezanost metilacije različitih lokusa s poremećajem, posebno u genima koji kodiraju glutamatergičku i GABA-ergičku neurotransmisiju, što se slaže i s prethodno spomenutim hipotezama. Poremećena epigenetska regulacija pokazana je i za gene uključene u razvoj živčanog sustava, učenje i motorne funkcije, mitohondrijske funkcije, razvoj mozga i odgovora na stres (Punzi i sur., 2018). Chen et al. analizirali su metilacijske razlike 27000 CpG metilacijskih mjesta u malom mozgu osoba oboljelih od shizofrenije i bipolarnog poremećaja u odnosu na zdrave kontrole. Nisu primjetili različitu metilaciju kod pacijenata u odnosu na

kontrole, ali kad su se fokusirali samo na CpG-ove važne u modulaciji genske ekspresije, identificirali su 4 gena uključena u neurotransmisiju, razvoj živčanog sustava i adaptivne imune odgovore koji su diferencijalno eksprimirani kod pacijenata i diferencijalno metilirani na navedenim CpG-ima (Chen i sur., 2014). Numata et al. proveli su istraživanje metilacije cijelog genoma dorzolateralnog prefrontalnog korteksa na 106 pacijenata i 110 kontrola. Identificirali su 107 CpG mjesta s povećanom metilacijom kod shizofrenije, a neki od tih CpG-a locirani su u genima koji su prethodno povezani sa shizofrenijom (GRIA4, ASTN2 i DCDC2) (Numata i sur., 2014). Metilacijski podaci dobiveni od prenatalnih uzoraka pokazali su da su diferencijalno metilirana mjesta povezana sa shizofrenijom znatno povišena na lokusima gdje se metilacija dinamično mijenja tijekom fetalnog razvoja mozga, što je u skladu s pretpostavkom o ulozi ranog životnog razvoja moduliranog epigenetskim mehanizmima u razvoju shizofrenije (Pidsley i sur., 2014). 2903 CpG-a lociranih u rizičnim mjestima za shizofreniju češće pokazuju diferencijalnu metilaciju tijekom prelaska s prenatalnog na postnatalni život nego lokusi koji nisu povezani sa shizofrenijom. To ide u prilog vjerodostojnosti lokusa koji su povezani s razvojem shizofrenije (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Jeff i sur. identificirali su 2104 CpG u odraslom mozgu koji su diferencijalno metilirani između shizofrenije i kontrola te su slabo, ali ipak značajno koncentrirani u identificiranim rizičnim lokusima. Također su otkrili da je većina DNA metilacijskih mjesta povezanih sa shizofrenijom uključena u tranziciju s prenatalnog na postnatalni period (Jeff i sur., 2016). Takvi rezultati u skladu su i s već navedenim istraživanjima. Gagliano i sur. koristili su drugačiji pristup da bi ispitali mogu li epigenetske oznake regulirati efekte genetskih varijanti povezanih sa shizofrenijom. Nakon genotipizacije post-mortalnih uzoraka prefrontalnog korteksa identificirali su SNP-ove (polimorfizme jednog nukleotida) s epigenetskim modifikacijama poremećenih alela. Rezultati su bili u skladu s gore navedenim istraživanjima u tome da su modifikacije poremećenih alela značajno reprimirane kod SNP-ova povezanih sa shizofrenijom. Kad su analizirali modifikacije SNP-ima poremećenih alela u spermi detektirali su poklapanje s nalazima u mozgu. Predložili su model u kojem je potrebna varijacija i DNA sekvence i epigenetskih modifikacija djelujući sinergistički na regulatorne regije kako bi došlo do ispoljavanja poremećaja (Gagliano i sur., 2016). Nedostaci dosadašnjih istraživanja jesu nedostatak analiza koje pokrivaju cijeli DNA metilom i ne-CpG metilaciju (Lister i sur., 2013), zatim nediskriminacija između između DNA metilacije i hidrosimetilacije za koju se smatra da

je intermedijarni korak u procesu aktivne demetilacije 5-metilcitozina (Jin i sur., 2011) te traženje epigenetskih promijena koje su zajedničke svim pacijentima, zanemarujući da različiti razvojni i epigenetski putevi mogu dovesti do istog fenotipa (Punzi i sur., 2018). Također, velik broj navedenih istraživanja provodio je analizu na relativno malom uzorku od oko 30 do malo više od 100 uzoraka što bi također moglo utjecati na vjerodostojnost dobivenih rezultata i veću raznolikost rezultata.

### 6.3. Epigenetski biomarkeri shizofrenije u krvi

S obzirom da moždano tkivo živih pacijenata nije lako dostupno za analizu, mnoga istraživanja teže pronalasku biomarkera u krvi koji bi nedvojbeno ukazivali na shizofreniju ili pomogli u istraživanju mehanizma i etiologije poremećaja. Dva modela objašnjavaju na koji način bi istraživanje metilacije u uzorcima krvi moglo unaprijediti istraživanje shizofrenije. U modelu potpisa faktori koji djelujući u mozgu povećavaju vjerojatnost razvoja shizofrenije ostavljaju biomarkere potpisa u krvi. Dakle, metilacijske oznake u krvi predstavljaju “epigenetski fosil” ili “sjećanje” na uzrok bolesti. S druge strane model “funkcionalnog ogledala” mjesto pretpostavlja uzročnu ulogu DNA metilacije u mozgu. Kad specifična CpG mjesta u krvi imaju isti metilacijski status kao odgovarajuća uzročna CpG mjesta u mozgu, može se promatrati povezanost između shizofrenije i metilacijskih oznaka na istim lokusima u krvi (Aberg i sur., 2013). Dempster i sur. proveli su prvu analizu DNA metilacije na razini cijelog genoma na DNA uzorcima iz periferne krvi 22 jednojajčana blizanca od kojih je jedan obolio od shizofrenije ili bipolarnog poremećaja, a drugi nije. Brojni lokusi, najviše za neurorazvojne putove, pokazali su razlike u DNA metilaciji vezane uz shizofreniju. Najviše diferencijalno metiliranih CpG mjesta kod blizanaca od kojih je jedan obolio od shizofrenije locirano je uzvodno od gena za PUS3 (hipermetilirano u oboljelim blizancima). Hannon i sur. proveli su analizu cijelog epigenoma u DNA uzorcima iz krvi 353 pacijenata sa shizofrenijom i 322 kontrole. Identificirali su 25 diferencijalno metiliranih pozicija lociranih u 12 diferencijalno metiliranih regija. Najviše diferencijalno metilirana regija preklapa se s MHC regijom na kromosomu 6 koja je i u GWAS studiji najsnažnije povezana s rizikom od razvoja shizofrenije (Hannon i sur., 2016). Pries i sur. navode da je diferencijalna metilacija nekoliko gena povezana sa shizofrenijom u barem 4 neovisnih istraživanja u različitim vrstama tkiva, a to su PRKD2, NOTCH4, NCOR2, PTPRN2,

FOXN3, FOXP1, MYT1L, PTGER4, RPP21, TRERF1, WDR20, ADCY6, AUTS2 i C7orf50. Murata i sur. pokazali su smanjenu razinu betaina (N,N,N-trimetilglicin) u plazmi pacijenata s prvom epizodom shizofrenije. Betain djeluje kao donor metilne skupine. Također su identificirali globalnu DNA hipometilaciju. Istražili su i razinu metilacije LINE-1 kod pacijenata s kroničnom shizofrenijom i bipolarnim poremećajem te potvrdili značajnu hipometilaciju i sniženu razinu betaina u krvi.

#### 6.4. Uloga histonskih modifikacija i strukture kromatina

Histonske modifikacije pridonose nukleosomalnoj regulaciji i regulaciji strukture kromatina višeg reda (Akbarian, 2014). Potencijalna uloga histonskih gena u razvoju shizofrenije potpuno je neistražena jer je većina dosadašnjih istraživanja dizajnirana tako da histonski geni nisu uključeni jer se oslanjaju na post-mitotička tkiva ili koriste poli-A početnice za RNA sekvenciranje, a većina histonskih mRNA nema poli-A rep (Punzi i sur., 2018). Tang et al. otkrili su značajnu hipoacetilaciju gena GAD67, HTR2C, TOMM70A i PPM1E u mladim osobama oboljelim od shizofrenije za razliku od jednako starih zdravih osoba. Huang i sur. u istraživanju fokusiranom na GABAergični sustav otkrili su smanjenu H3K4-trimetilaciju u prefrontalnom korteksu pacijenata, uglavnom kod žena i vezano uz rizični haplotip na 5' kraju GAD1 gena. Smanjena ekspresija GAD1/GAD67 u prefrontalnom porteksu shizofrenije udružena je sa slabijom interakcijom promotora i pojačivača u kromatinskoj petlji između regulatornih sekvenca postavljenih 50kb uzvodno od GAD1 gena i početnog mjesta transkripcije. Dakle, važno je u istraživanjima u obzir uzimati i 3D strukturu kromatina jer naizgled daleka mjesta u kromosomu mogu biti blizu u pravoj 3D strukturi te utjecati jedno na drugo.

#### 6.5. Promjene ne-kodirajućih RNA

Ne-kodirajuće RNA još jedan su način genske regulacije koji može djelovati na više razina, transkripcijskoj, posttranskripcijskoj te translacijskoj (Punzi i sur., 2018). Veći broj mikroRNA je povezan s razvojem shizofrenije. Jedna od najkonzistentnije povezanih jest miR-137 koja ima ulogu u reguliranju neuralnog sazrijevanja i diferencijacije (Wright i sur., 2013). Nekoliko gena s potvrđenim veznim mjestom za miR-137 spadaju u lokuse povezane sa shizofrenijom u GWAS

istraživanju (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Još jedna mikroRNA koja je povezana sa shizofrenijom jest miR-132 čiji transkript i mete su promijenjene u mozgu pacijenata oboljelih od shizofrenije. Također, modulira sinaptičku plastičnost i osjetljiva je na antagoniste NMDA receptora (Miller i sur., 2012; Wayman i sur., 2008). Barry i sur. otkrili su da kronično utišavanje lncRNA GOMAFU u ljudskim neuronima dobivenim iz pluripotentnih stanica in vitro potiče poremećaj u prekranju DISC1 i ERBB4. Ti defekti u skladu su s prethodnim nalazima kod pacijenata sa shizofrenijom i s niskom ekspresijom GOMAFU u korteksu od superiornog temporalnog girusa. Potrebno je imati na umu da efekti ne-kodirajućih RNA često ovise o staničnom kontekstu u kojem djeluju. Protein kodirajuće RNA i ne-kodirajuće RNA mogu djelovati međusobno kompetitivno (Tay i sur., 2014).

## **7. ZAKLJUČAK**

U ovom seminaru, obrađeno je nekoliko različitih hipoteza i područja istraživanja kojima je zajednički cilj objasniti patofiziologiju shizofrenije. Ukratko, dopaminergička hipoteza temelji se na poremećenoj regulaciji sinteze i otpuštanja dopamina u različitim dijelovima mozga, a istraživanja upućuju na kortikalno smanjeno otpuštanje dopamina te strijatalno pojačano otpuštanje. Glutamatergička hipoteza temelji se na poremećenoj funkciji NMDA receptora na koje djeluje glutamat. Rezultati dosadašnjih istraživanja uglavnom upućuju na hipofunkcionalnost NMDA receptora, tj njihovu smanjenu aktivnost kod oboljelih od shizofrenije. Osim, dopaminergičke i glutamatergičke hipoteze, istražuju se i GABAergička hipoteza, serotoniniska hipoteza i nikotinska hipoteza. Još jedan vid istraživanja jest povezanost nekih inflamatornih markera i upale u razvoju shizofrenije. Na modulaciju ispoljavanja genetskih rizičnih varijanti i razvoja bolesti također utječe i epigenetska modulacija, tj. njena poremećena regulacija. Iako postoji ovako veliki broj različitih hipoteza i područja istraživanja, one se međusobno ne isključuju nego istražuju različite dijelove vrlo kompleksnog mehanizma. Neki nedostaci dosadašnjih istraživanja jesu vrlo često mali broj uzoraka na kojima se vrši istraživanje što još više dovodi do heterogenosti dobivenih rezultata te premali stupanj integracije dobivenih rezultata u cjelinu s obzirom na ostale hipoteze i područja istraživanja.

Na kraju, zaključujem kako su istraživanja s ciljem razriješenja patofiziologije shizofrenije vrlo heterogena. Takvim načinom istraživanja dolazi se do velikog broja različitih podataka od kojih se neki slažu jedni s drugima, ali velik je broj i onih koje je teže integrirati u cjelinu. Takvi rezultati govore o visokoj razini kompleksnosti samog poremećaja. U daljnjem putu istraživanja potrebno je integrirati podatke različitih hipoteza i područja istraživanja s ciljem postavljanja modela cijelokupne patofiziologije poremećaja. S obzirom na ogroman broj podataka dobivenih dosadašnjim istraživanjima taj proces ne čini se nimalo jednostavnim i zahtjeva visoku razinu znanja iz svih područja istraživanja, zato je najbolje početi od onih rezultata koji su konzistentni u većem broju dosadašnjih istraživanja, a zatim polako nadograđivati grubu sliku mehanizma dobivenu na taj način.



## 8. LITERATURA

- Aberg, K., Xie, L., McClay, J., Nerella, S., Vunck, S., Snider, S., Beardsley, P., van den Oord, E., 2013. Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions. *Epigenomics*, 5(4), pp.367-377.
- Abi-Dargham, A., 2007. Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int. Rev. Neurobiol* 78, 133–164.
- Abi-Dargham, A., Rodenhiser, J., Printz, D., Zea-Ponce, Y., Gil R., Kegeles, L.S., et al., 2000. Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 8104–8109.
- Akbarian, S., 2014. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 16(3),405–417.
- Balu, D.T., 2016. The NMDA receptor and schizophrenia: From pathophysiology to treatment. *Adv. Pharmacol* 76, 351–382.
- Bassett, A.S., Chow, E.W.C., 2008. Schizophrenia and 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 10, 148–157.
- Barry, G., Briggs, J.A., Vanichkina, D.P., et al., 2014. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia associated alternative splicing. *Mol Psychiatry* 19(4), 486–494.
- Basu, A.C., Tsai, G.E., Ma, C.L. et al., 2009. Targeted disruption of serine racemase affects glutamatergic neurotransmission and behavior. *Mol. Psychiatry* 14, 719–727.
- Banerjee, A., Wang, H.Y., Borgmann-Winter, K.E. et al., 2015. Src kinase as a mediator of convergent molecular abnormalities leading to NMDAR hypoactivity in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 20, 1091–1100.

- Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S. et al., 2007. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr. Res* 90: 41–51.
- Benes, F.M., 2015. The GABA system in schizophrenia: Cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr. Res* 167, 1–3.
- Benros, M.E.; Pedersen, M.G.; Rasmussen, H.; Eaton, W.W.; Nordentoft, M.; Mortensen, P.B., 2014. A nationwide study on the risk of autoimmune diseases in individuals with a personal or a family history of schizophrenia and related psychosis. *Am. J. Psychiatry* 171, 218–226.
- Berger, S.L., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., Shilatifard, A., 2009. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 23(7), 781–783.
- Bharadwaj, R., Jiang, Y., Mao, W., et al., 2013. Conserved chromosome 2q31 conformations are associated with transcriptional regulation of GAD1 GABA synthesis enzyme and altered in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 33(29), 11839–11851.
- Brandon, N.J., Sawa, A., 2011. Linking neurodevelopmental and synaptic theories of mental illness through DISC1 12, 707–722.
- Brennand, K.J., Simone, A., Jou, J., Gelboin-Burkhart, C., Tran, N., Sangar, S., et al., 2011. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 473, 221–225.
- Brown, A.S.; Derkits, E.J., 2010. Prenatal infection and schizophrenia: A review of epidemiologic and translational studies. *Am. J. Psychiatry* 167, 261–280.

- Brunzell, D.H.; McIntosh, J.M., 2012. Alpha7 Nicotinic Acetylcholine Receptors Modulate Motivation to Self-Administer Nicotine: Implications for Smoking and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37, 1134–1143.
- Buckert, M., Kudielka, B.M., Reuter, M., Fiebach, C.J., 2012. The COMT Val158Met polymorphism modulates working memory performance under acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 37, 1810–1821.
- Capuron, L. et al., 2007. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. *Neuropsychopharmacology* 32, 2384–2392
- Carlen, M., Meletis, K., Siegle, J.H. et al., 2012. A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. *Mol. Psychiatry* 17, 537–548.
- Carlsson, A., 2001. A half-century of neurotransmitter research: Impact on neurology and psychiatry (Nobel lecture). *Chembiochem* 2: 484–493.
- Catts, V.S., Lai, Y.L., Weickert, C.S., Weickert, T.W., Catts, S.V., 2016. A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-D-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biol. Psychol* 116: 57–67.
- Chen, C., Zhang, C., Cheng, L., et al., 2014. Correlation between DNA methylation and gene expression in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 16(8), 790–799.
- Clough, P.W., 1955. Reserpine in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Ann. Intern. Med.* 43, 632–637.

- Coyle, J.T., Balu, D.T., 2018. The role of serine racemase in the pathophysiology of brain disorders. *Adv. Pharmacol.* 82: 35–56.
- Coyle, J.T., 1996. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv. Rev. Psychiatry* 3: 241–253
- Cull-Candy, S., Brickley, S., Farrant, M., 2001. NMDA receptor subunits: Diversity, development and disease. *Curr. Opin. Neurobiol* 11, 327–335.
- Dalmau, J., Tuzun, E., Wu, H.Y. et al., 2007. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.* 61: 25–36.
- Del Arco, A., Mora, F., 2008. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: In vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 90, 226–235.
- Delay, J., Deniker, P., Harl, J.M., 1952. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). *Ann. Med. Psychol.* 110, 112–117.
- Dempster, E.L., Pidsley, R., Schalkwyk, L.C., et al., 2011. Disease-associated epigenetic changes in monozygotic twins discordant for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 20(24), 4786–4796.
- Do, K.Q., Trabesinger, A.H., Kirsten-Kruger, M. et al., 2000. Schizophrenia: Glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur. J. Neurosci.* 12, 3721–3728.

- Dupont, C., Arman, D.R., Brenner, C.A., 2009. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med.* 27(5), 351–357.
- Edwards, A.C., Bacanu, S., Bigdeli, T.B., Moscati, A., Kendler, K.S., 2016. Evaluating the dopamine hypothesis of schizophrenia in a largescale genome-wide association study. *Schizophr Res* 176, 136–140.
- Egerton, A., Chaddock, C.A., Winton-Brown, T.T., Bloomfield, M.A., Bhattacharyya, S., Allen, P., et al., 2013. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 74, 106–112.
- Eggers, A.E., 2012. Extending David Horrobin’s membrane phospholipid theory of schizophrenia: Overactivity of cytosolic phospholipase A2 in the brain is caused by overdrive of coupled serotonergic 5HT2A/2C receptors in response to stress. *Med. Hypotheses* 79, 740–743.
- Egerton, A., Valmaggia, L. R., Howes, O. D., Day, F., Chaddock, C. A., Allen, P., et al., 2016. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res* 176, 171–176.
- Emiliani, F.E., Sedlak, T.W., Sawa, A., 2014. Oxidative stress and schizophrenia: Recent breakthroughs from an old story. *Curr. Opin. Psychiatry* 27, 185–190.
- Farber, N.B., 2003. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1003, 119–130
- Gagliano, S.A., Ptak, C., Mak, D.Y.F., et al., 2016. Allele-skewed DNA modification in the brain: relevance to a schizophrenia GWAS. *Am J Hum Genet* 98(5), 956–962.

- Gershon, S., Hekimian, L.J., Floyd, A. Jr., Hollister, L.E., 1967. Alpha-methyl-tyrosine (AMT) in schizophrenia. *Psychopharmacologia* 11, 189–194.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O’Leary, D. S. & Andreasen, N. C., 1999. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 156, 1342–1348.
- Goldsmith, D., Massa, N., Pearce, B., Wommack, E., Alrohaibani, A., Goel, N., Cuthbert, B., Fargotstein, M., Felger, J., Haroon, E., Miller, A. and Duncan, E., 2020. Inflammatory markers are associated with psychomotor slowing in patients with schizophrenia compared to healthy controls. *npj Schizophrenia* 6(1).
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H. & Miller, B. J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry* 21, 1696–1709.
- Grubišín, J., Medved, V., Rojnić-Kuzman, M., Jovanović, N., Filipčić, I., 2011. Fizička i socijalna anhedonija u shizofrenih bolesnika // *Socijalna psihijatrija*, 39, 148-155
- Hannon, E., Dempster, E., Viana, J., et al., 2016. An integrated genetic-epigenetic analysis of schizophrenia: evidence for co-localization of genetic associations and differential DNA methylation. *Genome Biol.* 17(1), 176.
- Hall, M.H., Jensen, J.E., Du, F. et al., 2015. Frontal P3 event-related potential is related to brain glutamine/glutamate ratio measured in vivo. *Neuroimage* 111, 186–191.

- Harrison, P.J., Weinberger, D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: On the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry* 10, 40–68.
- Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindstrom, L.H., Iyo, M., 2005. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 767–769.
- Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Ermilov, M., Mordel, C., Silipo, G., Lichtenstein, M., 1999. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56, 29–36.
- Hernaus, D., Collip, D., Lataster, J., Ceccarini, J., Kenis, G., Booij, L., et al., 2013. COMT Val158Met genotype selectively alters prefrontal [18F] fallypride displacement and subjective feelings of stress in response to a psychosocial stress challenge. *PLoS One* 8:e65662.
- Horwitz, T., Lam, K., Chen, Y., Xia, Y., Liu, C., 2019. A decade in psychiatric GWAS research. *Mol. Psychiatry* 24, 378–389.
- Hou, C. L. et al., 2016. Cognitive functioning in individuals at ultra-high risk for psychosis, first-degree relatives of patients with psychosis and patients with first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 174, 71–76
- Howes, O.D., Montgomery, A.J., Asselin, M-C., Murray, R.M., Valli, I., Tabraham, P., et al., 2009. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 66, 13–20.
- Howes, O., McCutcheon, R., Owen, M. and Murray, R., 2017. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 81(1), pp.9-20.

- Howes, O., McCutcheon, R., Stone, J., 2015. Glutamate and dopamine in schizophrenia : An update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 29:97–115.
- Huang, H.S., Matevossian, A., Whittle, C., et al., 2007. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves mixed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *J Neurosci.* 27(42), 11254–11262.
- Ishizuka, K., Paek, M., Kamiya, A., Sawa, A., 2006. A review of disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1): Neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry* 59, 1189–1197.
- Jaffe, A.E., Gao, Y., Deep-Soboslay, A., et al., 2016. Mapping DNA methylation across development, genotype and schizophrenia in the human frontal cortex. *Nat Neurosci.* 19(1), 40–47.
- Jin, S.G., Wu, X., Li, A.X., Pfeifer, G.P., 2011. Genomic mapping of 5-hydroxymethylcytosine in the human brain. *Nucleic Acids Res.* 39(12), 5015–5024.
- Juengling, F. D. et al. 2000. Prefrontal cortical hypometabolism during low-dose interferon alpha treatment. *Psychopharmacology* 152, 383–389.
- Kanehisa, M., Sato, Y., Kawashima, M., Furumichi, M., Tanabe, M., 2016. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nucleic Acids Res* 44, D457–D462.
- Kapur, S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 13–23.
- Kapur, S.; Remington, G. 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 153, 466–476.



- Kegeles, L.S., Abi-Dargham, A., Frankle, W.G., Gil, R., Cooper, T.B., Slifstein, M., et al., 2010. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67:231–239.
- Kriaucionis, S., Heintz, N., 2009. The nuclear DNAbase 5-hydroxymethylcytosine is present in Purkinje neurons and the brain. *Science*. 324(5929), 929–930.
- Lahti, A.C., Koffel, B., LaPorte, D., Tamminga, C.A., 1995. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 13: 9–19
- Lane, H.Y., Lin, C.H., Green, M.F. et al., 2013. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Damino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry* 70, 1267–1275.
- Law, A.J., Deakin, J.F., Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 12: 2971–2974.
- Li, Y., Kellis, M., 2016. Joint Bayesian inference of risk variants and tissue-specific epigenomic enrichments across multiple complex human diseases. *Nucleic Acids Res.* 44(18), e144.
- Lister, R., Mukamel, E.A., Nery, J.R., et al., 2013. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 341(6146), 1237905.
- Lee, T., Seeman, P., 1980. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 137:191–197.
- Manzella, F., 2015. Smoking in schizophrenic patients: A critique of the self-medication hypothesis. *World J. Psychiatry* 5, 35.

- Matsuzawa, D., Obata, T., Shirayama, Y. et al., 2008. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: A 3T 1H-MRS study. *PLoS One* 3, e1944.
- Merritt, K., Egerton, A., Kempton, M.J., Taylor, M.J., McGuire, P.K., 2016. Nature of glutamate alterations in schizophrenia: A meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *JAMA Psychiatry* 73, 665–674.
- McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S.W., et al., 2006. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163, 790–799.
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., et al., 2008. Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet.* 82(3), 696–711.
- Miller, B.H., Zeier, Z., Xi, L., et al. MicroRNA-132 dysregulation in schizophrenia has implications for both neurodevelopment and adult brain function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109(8), 3125–3130.
- Morita, Y., Ujike, H., Tanaka, Y. et al., 2007. A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 61, 1200–1203.
- Murata, Y., Ikegame, T., Koike, S., Saito, T., Ikeda, M., Sasaki, T., Iwata, N., Kasai, K., Bundo, M. and Iwamoto, K., 2020. Global DNA hypomethylation and its correlation to the betaine level in peripheral blood of patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 99, p.109855.
- Nagai, T., Kirihara, K., Tada, M. et al., 2017. Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci. Rep.* 7, 2258.

- Network and Pathway Analysis Subgroup of Psychiatric Genomics Consortium., 2015. Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nat Neurosci.* 18(2), 199–209.
- Nikiforuk, A.; Hołuj, M.; Kos, T.; Popik, P., 2016. The effects of a 5-HT<sub>5A</sub> receptor antagonist in a ketamine-based rat model of cognitive dysfunction and the negative symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology* 105, 351–360.
- Numata, S., Ye, T., Herman, M., Lipska, B.K., 2014. DNA methylation changes in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Front Genet.* 5, 280.
- Pani, L., Porcella, A., Gessa, G.L., 2000. The role of stress in the pathophysiology of the dopaminergic system. *Mol Psychiatry* 5, 14–21.
- Paoletti, P., Bellone, C., Zhou, Q. 2013. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 14, 383–400.
- Paoletti, P., Neyton, J., 2007. NMDA receptor subunits: Function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 39–47.
- Peciña, M., Mickey, B.J., Love, T., Wang, H., Langenecker, S.A., Hodgkinson, C., et al., 2013. DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience. *Cortex* 49, 877–890.
- Pecina, M., Martinez-Jauand, M., Love, T., Heffernan, J., Montoya, P., Hodgkinson, C., et al., 2014. Valence-specific effects of BDNF Val66Met polymorphism on dopaminergic stress and reward processing in humans. *J Neurosci* 34, 5874–5881.

- Pidsley, R., Viana, J., Hannon, E., et al., 2014. Methylomic profiling of human brain tissue supports a neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Genome Biol.* 15(10), 483.
- Pilowsky, L.S., Bressan, R.A., Stone, J.M. et al., 2006. First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol. Psychiatry* 11, 118–119.
- Pocklington, A.J., Rees, E., Walters, J.T., Han, J., Kavanagh, D.H., Chambert, K.D., et al., 2015. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 86, 1203–1214.
- Perez, E.J., Tapanes, S.A., Loris, Z.B. et al., 2017. Enhanced astrocytic d-serine underlies synaptic damage after traumatic brain injury. *J. Clin. Invest.* 127, 3114–3125.
- Punzi, G., Bharadwaj, R. and Ursini, G., 2018. Neuroepigenetics of Schizophrenia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* pp.195-226.
- Pycock, C.J., Kerwin, R.W., Carter, C.J., 1980. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 286, 74–76
- Ripke, S., Neale, B.M., Corvin, A., Walters, J.T., Farh, K.H., Holmans, P.A., et al., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510), 421.
- Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kühn, K.U., Wagner, M., Schultze-Lutter, F., Janssen, B., et al., 2007. Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 51, s88–s96.

- Schell, M.J., Molliver, M.E., Snyder, S.H., 1995. D-serine, an endogenous synaptic modulator: Localization to astrocytes and glutamate-stimulated release. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 92, 3948–3952.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 511(7510), 421–427.
- Seeman, P., Kapur, S., 2000. Schizophrenia: More dopamine, more D2 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 7673–7675.
- Slifstein, M., van de Giessen, E., Van Snellenberg, J., Thompson, J.L., Narendran, R., Gil, R., et al., 2015. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: A positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 72, 316–324.
- Snyder, S.H., Banerjee, S.P., Yamamura, H.I., Greenberg, D., 1974. Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science* 184, 1243–1253.
- Stepnicki, P., Kondej, M., Kaczor, A., 2018. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules* 23(8), p.2087.
- Takahashi, N., Sakurai, T., Davis, K.L., Buxbaum, J.D., 2011. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia. *Prog. Neurobiol.* 93, 13–24.
- Tang, B., Dean, B., Thomas, E.A., Disease- and age-related changes in histone acetylation at gene promoters in psychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 1, e64.
- Tay, Y., Rinn, J., Pandolfi, P.P., 2014. The multilayered complexity of ceRNA crosstalk and competition. *Nature.* 505(7483), 344–352.

- Terpstra, M., Vaughan, T.J., Ugurbil, K., Lim, K.O., Schulz, S.C., Gruetter, R.  
Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited <sup>1</sup>H NMR  
spectroscopy at 4T: Application to schizophrenia. *MAGMA* 18, 276–282.
- Tsai, G., Yang, P., Chung, L.C., Lange, N., Coyle, J.T. D-serine added to antipsychotics for the  
treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 44, 1081–1089.
- Tso, I.F., Fang, Y., Phan, K.L., Welsh, R.C., Taylor, S.F., Abnormal GABAergic function and  
face processing in schizophrenia: A pharmacologic-fMRI study. *Schizophr. Res.* 168,  
338–344.
- Uno, Y., Coyle, J., 2019. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical  
Neurosciences* 73(5), pp.204-215.
- Ursini, G., Bollati, V., Fazio, L., Porcelli, A., Iacovelli, L., Catalani, A., et al., 2011. Stress-  
related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val158 allele predicts human  
prefrontal cognition and activity. *J Neurosci* 31:6692–6698.
- Vrajova, M., Stastny, F., Horacek, J. et al., Expression of the hippocampal NMDA receptor  
GluN1 subunit and its splicing isoforms in schizophrenia: Postmortem study. *Neurochem.  
Res.* 35, 994–1002.
- Watkins, C.C., Andrews, S.R., Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in  
schizophrenia. *Schizophr. Res.* 176, 14–22.
- Wayman, G.A., Davare, M., Ando, H., et al., An activity-regulated microRNA controls dendritic  
plasticity by down-regulating p250GAP. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105(26), 9093–9098.
- Wolosker, H., Balu, D.T., Coyle, J.T., The rise and fall of the d-serine-mediated gliotransmission  
hypothesis. *Trends Neurosci.* 39, 712–721.

Wright, C., Turner, J.A., Calhoun, V.D., Perrone-Bizzozero, N. Potential impact of miR-137 and its targets in schizophrenia. *Front Genet.* 4, 58.

## 9. SAŽETAK

Shizofrenija je psihički poremećaj kojeg karakteriziraju 3 vrste simptoma: pozitivni, negativni te kognitivni. Patofiziološki mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen, a istraživanja se grupiraju u nekoliko različitih hipoteza i područja istraživanja. Neke od tih hipoteza su dopaminergička hipoteza, koja se temelji na poremećenoj dopaminergičkoj neurotransmisiji, glutamatergička hipoteza, koja se temelji na hipofunktionalnosti NMDA receptora, serotoniniska hipoteza, GABAergična hipoteza itd. Još dva područja istraživanja jesu utjecaj upale i oksidativnog stresa na razvoj shizofrenije te utjecaj poremećene epigenetske regulacije u moduliranju ispoljavanja nasljeđenih rizičnih genetskih varijanti. U ovom seminaru opisana su dosadašnja istraživanja i njihovi rezultati u sklopu svake od navedenih hipoteza i područja istraživanja. Dosadašnji rezultati vrlo su raznoliki i potrebna je integracija podataka dobivenih istraživanjem pojedinih hipoteza u jednu cjelinu.

## 10. SUMMARY

Schizophrenia is a mental disorder which is characterized by 3 types of symptoms: positive, negative and cognitive. Its pathophysiologic mechanism is not fully understood yet, but current research can be grouped into few different hypotheses and fields of research. Some these hypotheses are dopaminergic hypothesis, which is based on disrupted dopaminergic neurotransmission, glutamatergic hypothesis, which is based on hypofunctionality of NMDA receptors, serotonergic hypothesis, GABAergic hypothesis, etc. Two more fields of research are influence of inflammation and oxidative stress on the development of schizophrenia and influence of disrupted epigenetic regulation in modulation of the effect of inherited genetic risk variants. In this work research so far and its results of these hypotheses and fields of research are described. So far results are very heterogeneous and there is need for integration of these results in a one big complex.



