

MECANISME ETIOPATOGENICE IN SCHIZOFRENIE



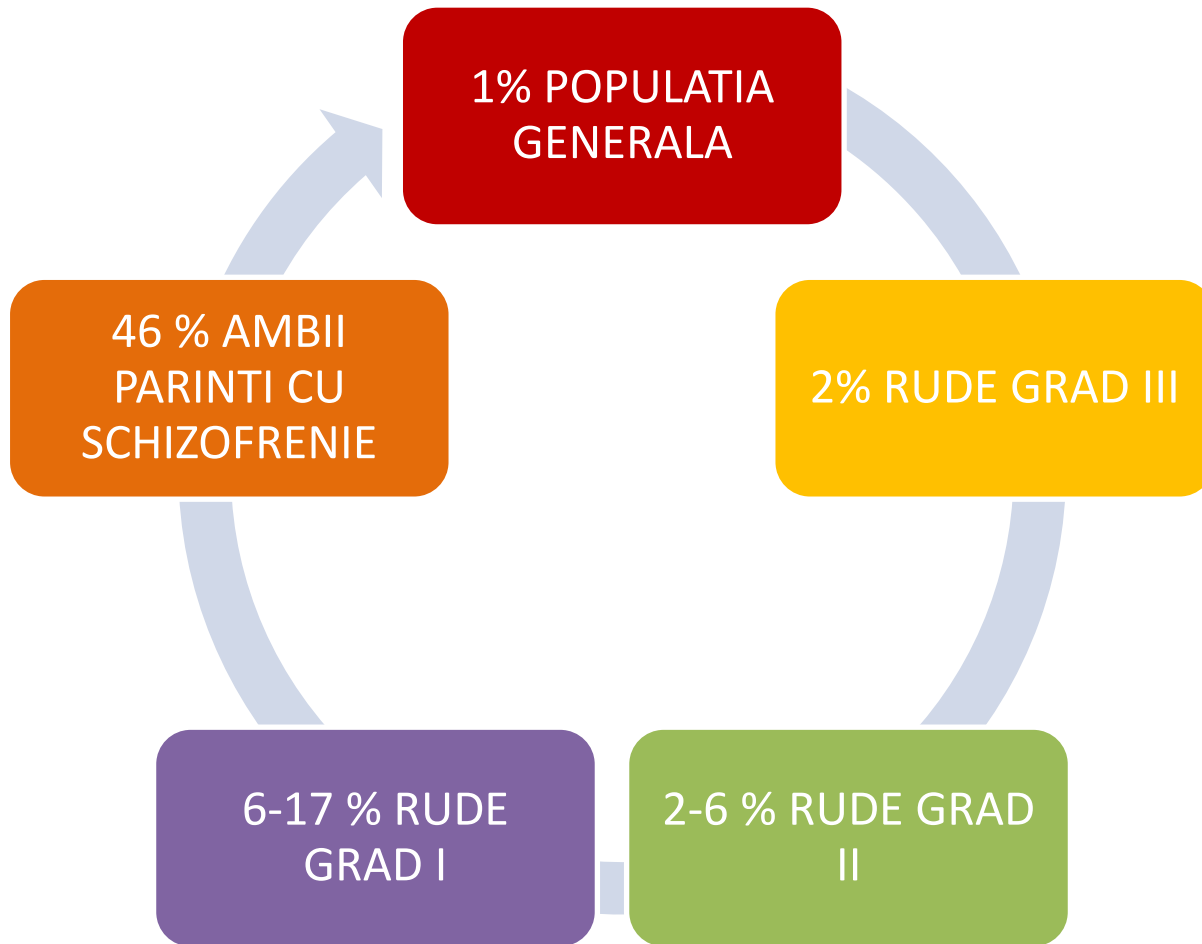
Dr. Brandusa Vornicu

IPOTEZE ETIOPATOGENICHE

FACTORI
EREDITARI

FACTORI
NEUROCHIMICI

FACTORI EREDITARI



FACTORI EREDITARI

Gena
DYSBINDIN

Gena
 α .NEUREGULIN

Gena
Erb B4

Gena
DISC 1

Gena
DAOA

FACTORI NEUROCHIMICI

IPOTEZA
DOPAMINERGICA

IPOTEZA
SEROTONINERGICA

IPOTEZA
NORADRENERGICA

IPOTEZA
GLUTAMATERGICA

IPOTEZA DOPAMINERGICA

- **1967** – *Van Rossum* -> administrarea de substante dopamin-mimetice (*L-dopa, amfetamine*) => tulburari psihotice
- **1978** – *Carlsson Arvid* -> teoria dopaminei in schizofrenie -> rata relativ crescuta a esecurilor terapeutice cu neuroleptice clasice
- **1986-** Studii PET-CT (*Seemann*) -> pacientii cu schizofrenie netratati: -sinteza \uparrow DA in striat
-numar \uparrow D2 in striat

IPOTEZA SEROTONINERGICA

- **1943** – substante psihodisleptice de tip LSD
-> efecte halucinogene
- **1984** – *Glennon* -> LSD= agonist partial r5HT2A
- **1987** – *Herve* -> jonctiune 5HT/DA -> Serotonina controleaza DA (limbic + striatal)
- **1995** – *Kaplan* : ↗ Serotonina in striat si cortexul prefrontal (pacientii cu schizofrenie)
 - cortexul prefrontal dorso-lateral: serotonina ↗ =>
 - ↘ dopamina => manifestari de tip hipofrontalietate

IPOTEZA GLUTAMATERGICA

- **1980-** *Kim* : ↓ GLUTAMAT in LCR (schizofrenie)
- **1991-** *Krystal* : antagonisti NMDA (phenciclidina si ketamina)=> simptome psihotice la voluntarii sanatosi (*ipoteza hipofunctiei rec. NMDA in schizofrenie*)
- **1995-** *Krystal* : disfunctia DA este secundara disfunctiei GLU a receptorilor NMDA
- **1995-** *Kristal* : deficitul cognitiv poate fi rezultatul hiperfunctiei AMPA, si **NU** hipofunctiei NMDA

IMPLICAREA GABA

- Interneuronii GABA = rol critic in reglarea activitatii neuronilor piramidali din *neocortex* si *hipocamp*
- Glutamatul determina eliberarea de dopamina

IPOTEZA HIPOFUNCTIEI rNMDA IN SCHIZOFRENIE

- **TEORII ACTUALE:**

-SCHIZOFRENIA poate fi cauzata de anomalii de dezvoltare a sinapselor GLU

1. EROARE de programare genetica a interneuronilor GABA (prefrontal, hipocamp) -> *PARVALBUMINA*
2. Sinapsele GABA/GLU sunt deficitare in transmisia informatiei intre axonii GLU si dendritele GABA => *DISCONNECTIVITATE* => GENEREAZA O *EROARE POSTSINAPTICA*

IPOTEZA DISCONNECTIVITATII

- GLU----->GABA (glutamat decarboxilaza)
- GAD (decarboxilaza acidului glutamic)= folosita ca si **marker** pentru neuronii GABA (*Olsen, 2005*)
- GAD- 2 isoforme: 65 kDa si 67 kDa
- Schizofrenie: mARN GAD67 este $\searrow \searrow$ in CFDL (*Akbarian, 2006*)
- \searrow **mARN GAD67**= poate fi responsabila de disfunctia neuronală GABA

Posibile explicatii ale disfunctiei neuronale(Huang,2007)

- ALTERAREA REGLARII GENEI DE TRANSCRIPTIE
- ALTERAREA METILARII HISTONELOR

- ALTERAREA TRANSCRIPTIEI GENEI GAD1(Huang, 2007)

- SCADEREA ENCODARII GAD67
- SCADEREA SINTEZEI GABA

Posibile explicatii ale disfunctiei neuronale(Huang ,2007)

ALTERARE METILARE HISTONE



SCADE TRANSCRIPTIA GENEI GAD1

SCADE GAD 67



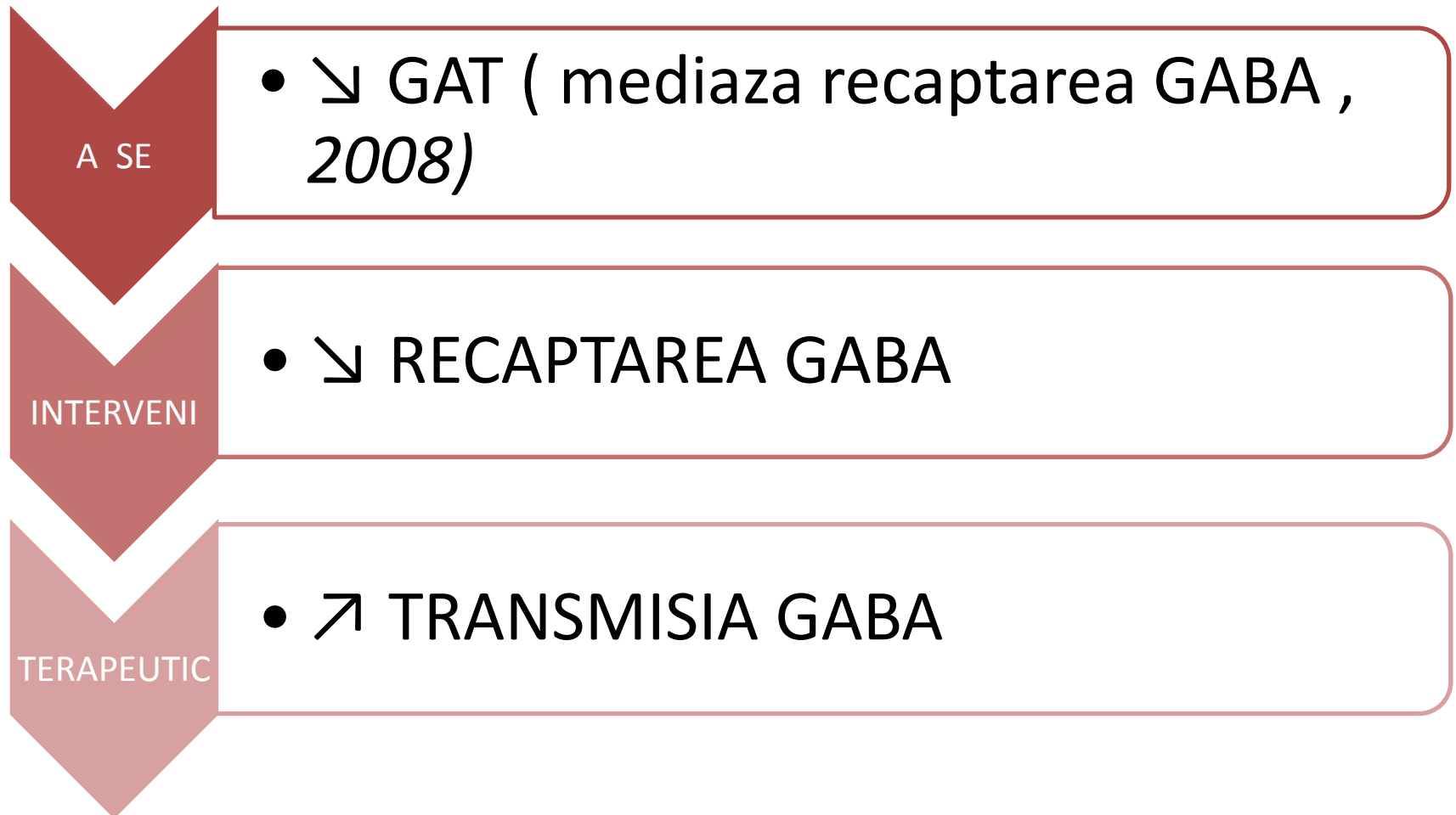
SCADE SINTEZA GABA

SCADE INHIBITIA POSTSINAPTICA

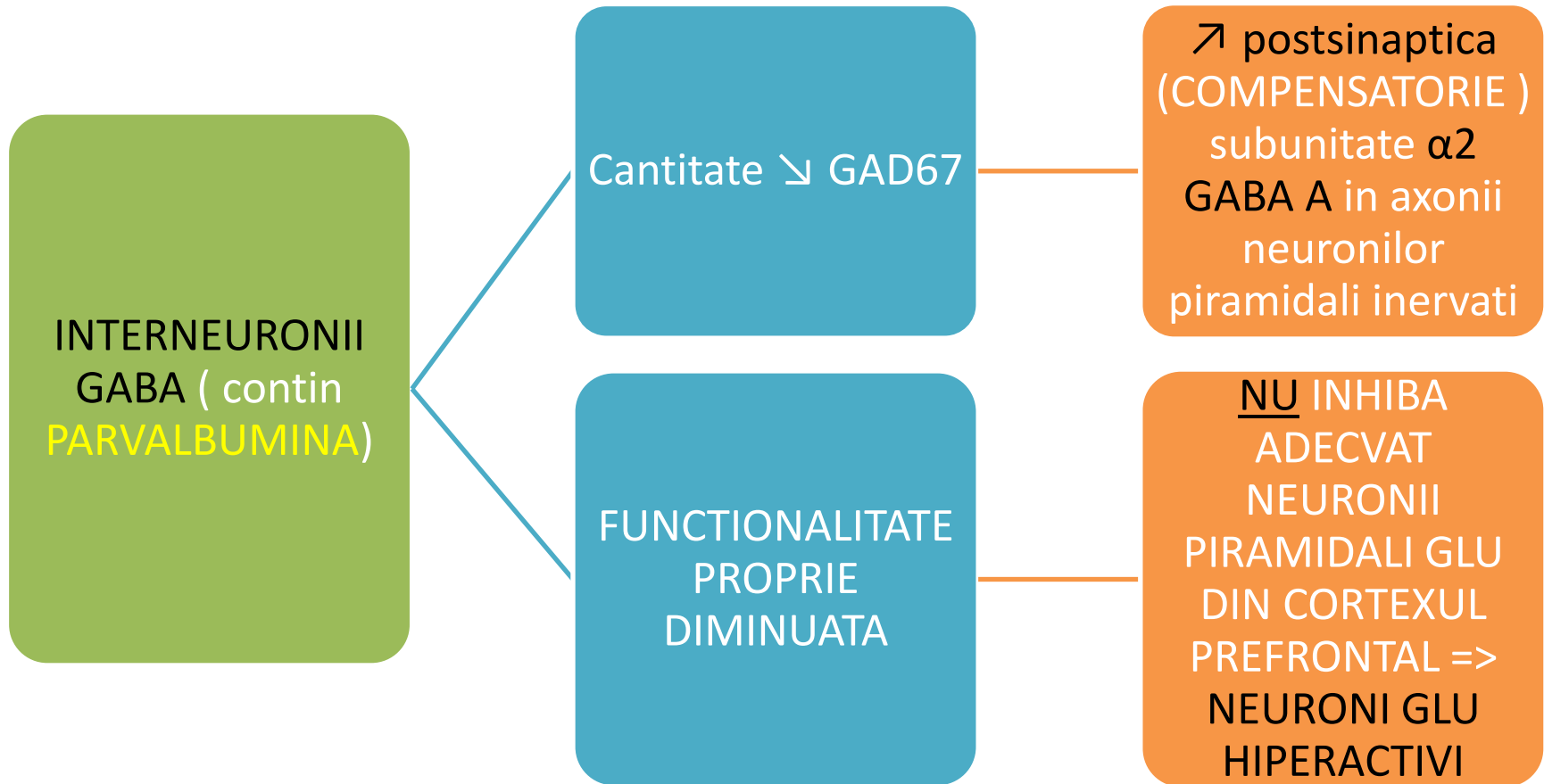
DEZINHIBITIA NEURONILOR
PIRAMIDALI GLU ----> DISFUNCTIE
COGNITIVA

Posibile explicatii ale disfunctiei neuronale(Huang ,2007)

MECANISM COMPENSATORIU:



DISCONNECTIVITATE



DISCONNECTIVITATE

SINAPSA
BOLNAVA

DIN CIRCUIT

AFECTEAZA
TOT
CIRCUITUL

CAI GLUTAMATERGICE

- **GLU – “MASTER SWITCH”**

1.CORTICO-TRUNCHI CEREBRAL(VTA)(BRAINSTEM)
2.CORTICO-STRIATAL



3.HIPOCAMPO-STRIATAL
4.TALAMO-CORTICAL
5.CORTICO-TALAMIC



6.CORTICO-CORTICAL (DIRECT) (GLU)
7.CORTICO-CORTICAL (INDIRECT) (GABA)

CALEA CORTICO-TRUNCHI CEREBRAL(BRAINSTEM)

CALE GLU DESCENDENTA (din celulele piramidale corticale)

**TEGMENT
VENTRAL(VTA)**

--> RAFEU
MEDIAN

-->SEROTONINA

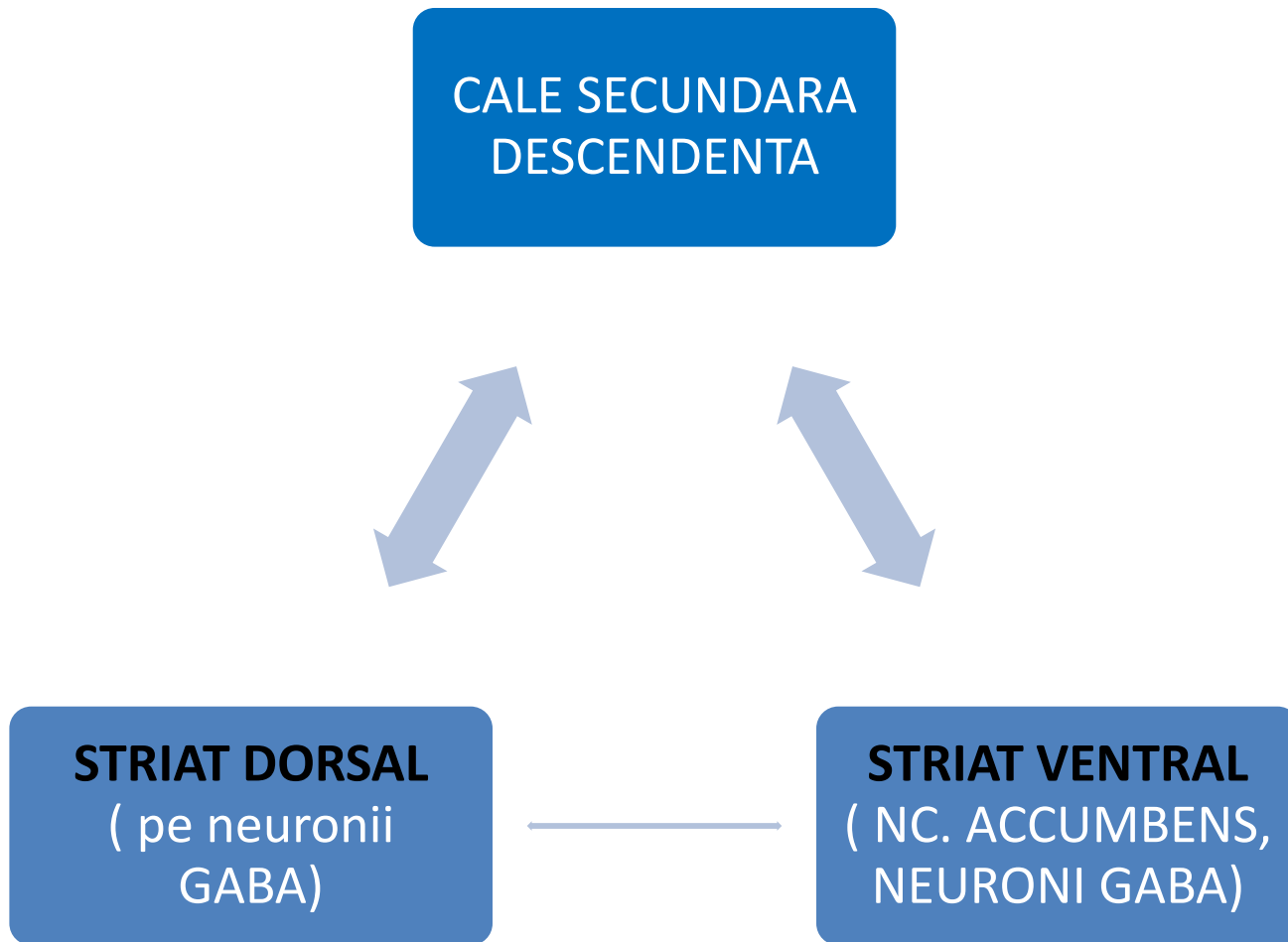
**SUBSTANTA
NEAGRA**

--> DOPAMINA

**LOCUS
COERULEUS**

--> NA

CALEA CORTICO-STRIATALA GLU



CALEA HIPOCAMP-STRIATALA



- HIPOCAMP



- NUCLEU ACCUMBENS (NEURONI GABA)



- GLOBUS PALLIDUS

FIZIOLOGIC

-GLU determina eliberarea de DA $\leftarrow \rightarrow$ DA \searrow GABA

-CALEA CORTICO-VTA GLU(NMD/GABA) prin:

VTA GLU

Indirect prin GABA

Direct prin GLU

CALEA MEZOCORTICALA(DA)
→ ELIBERARE DA IN CORTEXUL
PREFRONTAL

CALEA MEZOLIMBICA(DA)
→ ELIBERARE DA IN HIPOCAMP,
NC ACCUMBENS

PATOLOGIC- SCHIZOFRENIE

CALEA CORTICO-VTA GLU(NMDA/GABA) HIPOACTIVA

→VTA HIPERACTIVA

→CRESTERE EXCESIVA GLU VTA

**INHIBITIA N.DA
MEZOCORTICALI**

→∩ELIBERAREA DA IN
CORTEXUL PREFRONTAL=
SIMPTOME NEGATIVE

**STIMULARE EXCESIVA DA
MEZOLIMBICA**

→ELIBERARE EXCESIVA
DA IN HIPOCAMP, NC
ACCUMBENS, GLOBUS
PALLIDUS= **SIMPTOME
POZITIVE**

PARVALBUMINA

- =Proteina cu GM mica (9-11 kDa)
- =legata de calciu (afinitate mare)
- =sinteza: cromosom 22 ,gena IGL,locusul q22
- =se gaseste in creier, muschi, sistem endocrin
- =roluri: -reglarea ciclului celular
 - productia de mesageri secunzi
 - organizarea microtubulilor
 - contractia musculara

PARVALBUMINA in schizofrenie

- Expresia mARN pt PV este redusa
- Densitatea neuronală corticală nemodificată (1997, Miller)
- Multiple anomalii pre și postsinaptice ale PV
 - reducerea controlului inhibitor asupra celulelor piramidale GLU → ↗ GLU
 - deficit de semnalizare GABA (ipoteza-mecanism fiziopatologic fundamental în schizofrenie)

STUDII NEUROIMAGISTICA IN SCHIZOFRENIE

- 1. ACTIVAREA INADECVATA A CORTEXULUI PREFRONTAL DORSO-LATERAL IN TIMPUL MEMORIEI DE LUCRU:
 - INITIAL: **HIPERACTIVITATE**
 - SARCINI COGNITIVE ↗: **HIPOACTIVITATE**
- 2. FRICA:
 - PERSOANE SANATOASE: AMIGDALA ACTIVATA
 - SCHIZOFRENIE: **NU!**
- 3. STIMUL NEUTRU:
 - PERSOANE SANATOASE: **NU** STIMULEAZA AMIGDALA
 - **SCHIZOFRENIE : SUPRASTIMULARE AMIGDALA**

STUDII EEG in schizofrenie

↘ **activitatea undelor** din banda **GAMMA** in zonele frontale (asociata cu memoria de lucru, sarcini executive)

Explicatie : deficit de sincronizare a interneuronilor GABA- PV

UNDELE GAMMA

- Informatiile de la organele senzoriale- se codifica sub forma electrica/chimica
- Neuronii: incarcatura electrochimica
- Genereaza "potential de actiune"
- Activitatea insumata a neuronilor => genereaza unde cerebrale= pulsatii electrice cu diferite frecvente:
 - alfa: 8-12 Hz
 - beta: 13-30 Hz
 - tetta: 4-7 Hz
 - delta:0.5-4 Hz
 - gamma: 30- 100 Hz**

UNDELE GAMMA

- *GENERAREA UNDELOR GAMMA*
- = CONSECINTA INHIBARII NEURONILOR PIRAMIDALI GLU DE INTERNEURONII GABA-PV (celule "cosuri")
- ANOMALIILE NEURONILOR GABA-PV in schizofrenie : → deficit cognitiv
 - **↘ activitatea undelor gamma**

ANOMALII ALE NEURONILOR GABA-PV

- Mielinizarea rapida – in primele 12 luni postnatal
- Se incheie in adolescenta -> anomalii de mielinizare in cortex (SUNT CONSECINTA PERTURBARI PRIMARE/SECUNDARE A SEMNALIZARII SECUNDARE)
(*Stedenhouder, 2016*)

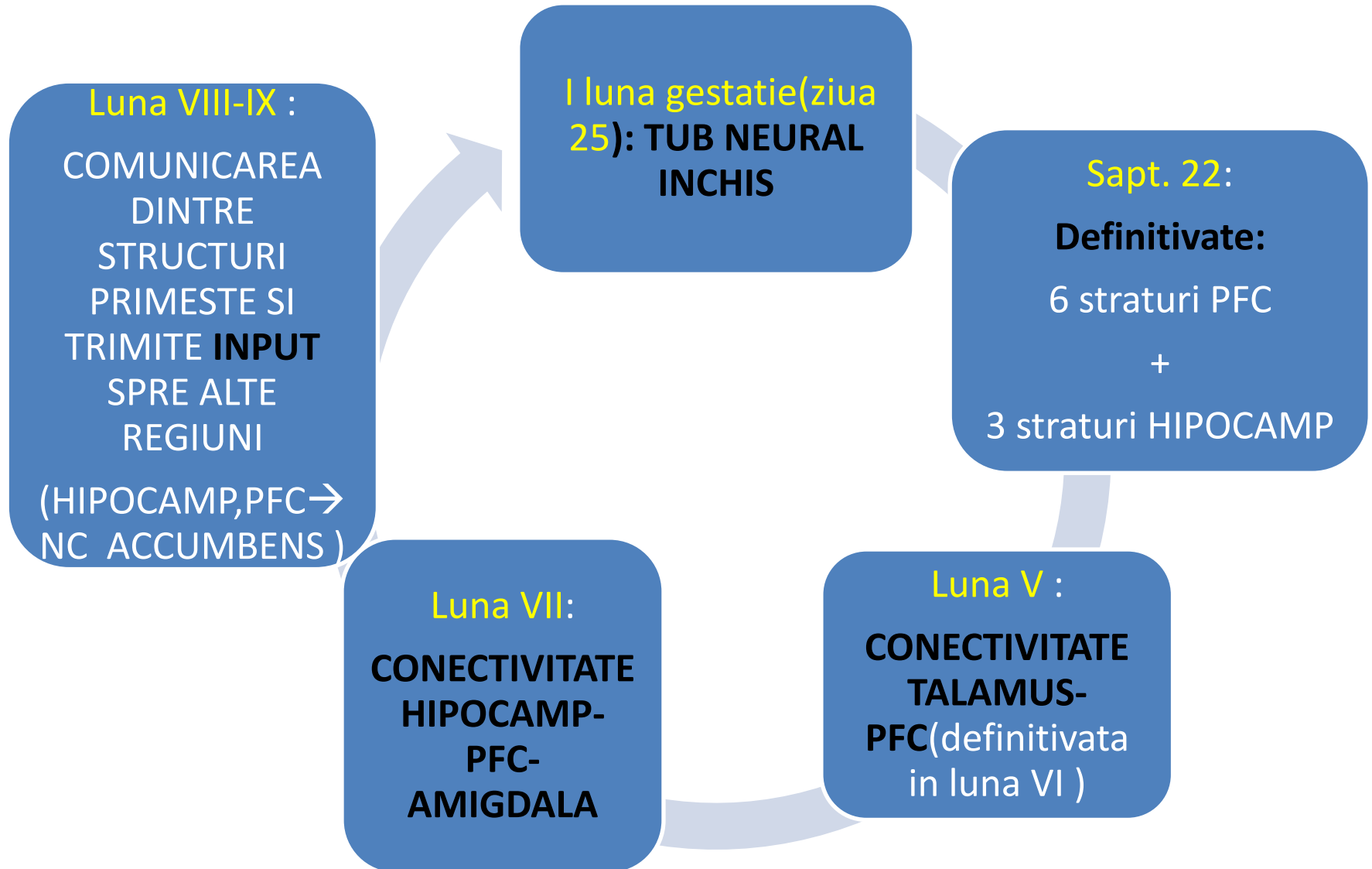
SEMNALIZARE PRIMARA NEURONALA



EXISTA O **ORDINE** IN
COMUNICAREA
DINTRE DIFERITE
REGIUNI

ORDINEA ALTERATA
=>
**COMUNICARE
GRESITA**

ORDINEA SEMNALIZARII PRIMARE NEURONALE (Gonzalo Flores, 2016)



DETERIORAREA FUNCTIONALA A RETELEI INHIBITORII GABA (Zanourih 2015)

Deteriorarea mielinizarii interneuronilor
GABA-PV



Restrictii energetice in timpul sarcinilor
cognitive foarte solicitante



Ramificati axonale aberante
Posibil aparitia potentialelor de actiune
ectopice

INTREBARI

- **1. IN CE MOMENT AL DEZVOLTARII SE INITIAZA MIELINIZAREA INTERNEURONILOR GABA ?**
- **2. IN CE MASURA COINCIDE CU APARITIA MANIFESTARILOR CLINICE IN SCHIZOFRENIE ?**
- **3. SUNT MIELINIZATI INITIAL INTERNEURONII GABA-PV CU VITEZA MARE DE TRANSMISIE SAU INTERNEURONII NON-RAPIZI(somatostatina, VIP) ?**
- **4. ESTE DIFERENTA INTRE MIELINIZAREA INTERNEURONILOR GABA-PV SI A AXONILOR GLU SUB ASPECTUL PLASTICITATII SINAPTICE ?**

NORMALITATEA CIRCUTELOR NEURONALE (*mentinerea/eliminarea* *sinapselor*)

SINAPSA "PUTERNICA" (critica)

- transmisie eficienta NMDA
- multireceptor AMPA

=>MENTINERE

SINAPSA "SLABA"

- transmisie ineficienta NMDA
- receptor pentru AMPA

=>ELIMINARE

SCHIZOFRENIE- 2 IPOTEZE:

- **1. ANOMALIE GENETICA**

⇒ PIERDEREA SINAPSELOR CRITICE
(GRESIT: eliminate in adolescenta)

- **2. ANOMALIE GENETICA**

⇒ DISCONNECTIVITATE ANORMALA A SINAPSELOR
DE LA NASTERE, DAR CU MULTIPLE CONEXIUNI
ADITIONALE SLABE

⇒ ELIMINARE COMPETITIVA **NORMALA** IN
ADOLESCENTA

CONCLUZII:

**MECANISMELE
ETIOPATOGENICE IN
SCHIZOFRENIE= SUBJECT
DESCHIS**

**CERCETAREA FUNDAMENTALA
+
STUDII DE NEUROIMAGISTICA**