

Vliv genetických a epigenetických faktorů jako kovariátů snášenlivosti a léčebné odpovědi na olanzapin v terapii psychotických onemocnění

Jan Juřica

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty VFU, Brno

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Olanzapin je zástupce antipsychotik druhé generace, který je doporučován jako jedno z léčiv první volby u prvních epizod schizofrenie. Přes výrazné pokroky v léčbě psychotických poruch je dlouhodobé remise dosahováno přibližně jen u 30 % pacientů. Nejen proto se neustále hledají způsoby, jak zvýšit úspěšnost léčby a zároveň predikovat odpověď na konkrétní léčivo, s cílem tuto léčbu maximálně personalizovat a vybrat vždy takové léčivo, u něž má konkrétní pacient nejvyšší šanci dosáhnout remise. Tento článek podává přehled genetických a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu (polymorfismy biotransformačních enzymů a transportních proteinů), a dále také přehled faktorů, které mohou ovlivnit léčebné cíle (polymorfismy genů pro 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃ receptory, úroveň acetylace histonů a demethylaci DNA).

Klíčová slova: olanzapin, genetika, epigenomika, léčebná odpověď.

The influence of genetic and epigenetic factors as covariates of the tolerability and therapeutic response to olanzapine in the treatment of psychotic diseases

Olanzapine as one of the second-generation antipsychotics, is recommended as a first-line treatment for the first episodes of schizophrenia. Despite significant progress in the treatment of psychotic disorders, long-term remission is achieved in only 30% of patients. Due to this, there are investigated various ways to increase the success rate of the treatment and ways to predict the response of particular treatment with the aim of personalized treatment – i.e. selection of the drug with the greatest probability of remission in distinct patient. This article provides an overview of the genetic and epigenetic factors that affect pharmacokinetics of olanzapine (polymorphisms of biotransformation enzymes and transport proteins), as well as an overview of factors that affect therapeutic targets (5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃ receptor polymorphisms, histone acetylation and DNA demethylation).

Key words: olanzapine, genetics, epigenomics, treatment outcomes.

Úvod

Schizofrenie (SCZ) je vážná psychotická porucha, která postihuje 1 až 1,5 % populace. Antipsychotika druhé generace (APG2) jsou dnes jednoznačně první linií léčby psychotických poruch, především vzhledem k jejich vyšší účinnosti a nízkému výskytu nežádoucích účinků (1).

Nástup AP2G pomohl odstranit některé vážné nežádoucí účinky a obecně nedostatky první generace. Tyto nežádoucí účinky a intolerance léčby přitom velmi často znamenaly spontánní vysazení terapie pacientem (2). Kromě vyšší bezpečnosti, prokazují některé studie dokonce lepší účinnost AP2G, zejména olanzapinu a risperidonu

ve srovnání s klasickými neuroleptiky, zejména s ohledem na negativní symptomy (3).

Přes obrovský posun v terapii psychotických onemocnění za posledních 50 let však bohužel stále až 30 % pacientů neodpovídá na farmakoterapii (4). Mezi nejčastější příčiny neúčinnosti farmakoterapie při dosažení remise patří non-

-compliance a farmakorezistence. Většina autorit a nakonec i autoři Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology se shodují na následující definici farmakorezistence: nejméně 2 léčebných pokusech, s ekvivalentní dávkou ≥ 600 mg chlorpromazinu, potřebě ověřit účinné plazmatické koncentrace i na dostatečné délce terapie (nad 6 týdnů) při setrvalé střední tíži onemocnění a menším než 2 % poklesu symptomatologie měřeno mezinárodně uznávanou škálou (PANSS, BPRS, SANS, SAPS) (5).

Pro vyloučení pseudo-farmakorezistence je vhodné ověřit, zda plazmatické hladiny antipsychotik jsou v doporučeném referenčním rozmezí. Vyloučíme-li non-compliance, nejpravděpodobnějšími příčinami farmakologické rezistence jsou genetické a epigenetické faktory spolu s exogenními vlivy ovlivňujícími příslušné plazmatické hladiny léčiva.

Tento článek shrnuje nejpodstatnější genetické a epigenetické faktory, které mohou ovlivnit účinnost a bezpečnost farmakoterapie olanzapinem. Léčebná odpověď je definována ve studiích variabilně, pokles od 20 do 50 % v uznávaných škálách je klinicky hodnocen jako responze (odpověď na léčbu) (6, 7).

Olanzapin je klasickým zástupcem AP2G, patří mezi tzv. multireceptorové antagonisty (MARTA, multi-acting receptor targeted antipsychotics). Olanzapin je tedy monoaminergní antagonist s vysokou afinitou k následujícím receptorům: serotonergní 5HT_{2A/2C}; dopaminergní D₁, D₂, D₃ a D₄; muskarinové M₁-M₅; histaminergní H₁; a adrenergní receptory α . Antipsychotická aktivita olanzapinu je pravděpodobně způsobena především kombinací antagonismu na D₂ receptorech v mezolimbické dopaminergní dráze a 5HT_{2A} receptorech v prefrontálním cortexu. Antagonismus muskarinových, histaminových a adrenergních receptorů se spíše podílí na nežádoucích účincích, jako jsou anticholinergní účinky, somnolence a hypotenze, metabolické nežádoucí účinky a vzestup hmotnosti (H₁ + 5HT_{2C} antagonismus) (8).

Olanzapin vykazuje ve srovnání s klasickými antipsychotiky méně extrapyramidových symptomů, méně akathisie a zvýšení prolaktinu je po olanzapinu mírné, přechodné a méně závažné, resp. lépe tolerované ze strany pacienta než po haloperidolu nebo risperidonu. Na druhou stranu, mezi rizika olanzapinu patří zvýšené

riziko diabetu, dyslipidemie a přibývání na váze. Mezi AP2G má olanzapin asi nejvyšší riziko metabolického syndromu (9). Méně akutních nežádoucích účinků a dobrá účinnost je pravděpodobně i důvodem, proč zůstává po roce léčby na olanzapinu nejvíce pacientů v porovnání s haloperidolem, quetiapinem, ziprasidonem nebo amisulpridem a po dvou letech téměř dvakrát tolik ve srovnání s haloperidolem (9).

Faktorů ovlivňujících účinnost a bezpečnost olanzapinu je celá řada. U zdravých dobrovolníků (10) i pacientů (11) byl studován vliv některých genetických polymorfismů pro metabolizující enzymy, transportéry a receptory na účinnost a nežádoucí účinky olanzapinu. V řadě případů se jedná o studie sledující obecně terapeutickou odpověď na atypická antipsychotika skupiny MARTA. Tyto genové polymorfismy mohou ovlivnit jednak farmakokinetiku olanzapinu - tedy absorpci, distribuci, biotransformaci nebo exkreci a tím i hodnotu efektivních koncentrací v místě účinku. Vedle toho jsou zde i faktory, které mají úzký vztah k místu účinku - tedy faktory farmakodynamické, především genové polymorfismy receptorů, transportních proteinů a signálních drah. Samostatně stojí faktor adherence pacienta k léčbě. Jako měřítko léčebného efektu se používají především škály CGI a PANSS, v některých, především starších studiích také Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) global score, jako měřítko bezpečnosti, resp. snášenlivosti, pak samotná četnost nežádoucích účinků nebo snášenlivost hodnocená škálou UKU.

Faktory ovlivňující farmakokinetiku olanzapinu

Již dlouho je známo, že plazmatické koncentrace souvisí s terapeutickou odpovědí (12). Není tedy překvapující, že terapeutické monitorování plazmatických hladin léčiva patří mezi základní přístupy ke zlepšení jak bezpečnosti, tak i účinnosti a v Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology z r. 2017 je pro olanzapin nejlepší evidence (Level 1: „strongly recommended“) (13).

Pro tuto skutečnost existuje řada podpůrných argumentů: je známo, že nežádoucí účinky antipsychotik korelují s obsazeností receptorů D₂, která by optimálně měla být mezi 60 a 80 %. Obsazenost receptorů zase úzce souvisí s densitou receptorů a koncentrací

rací léčiva v místě účinku. Zde je dobré zmínit, že steady state koncentrace dobře korelují s koncentracemi v mozku, a to mnohem lépe, než korelují s dávkami (13).

Logicky tedy mezi genetické faktory ovlivňující účinnost a bezpečnost terapie olanzapinem patří genetické faktory ovlivňující jeho farmakokinetiku. Stejně faktory pravděpodobně ovlivňují i míru farmakorezistence. Mezi tyto faktory patří především genotyp biotransformačních enzymů a transportních proteinů. V případě olanzapinu jde především o CYP1A2 a MDR1.

Metabolický fenotyp CYP1A2 ovlivňuje plazmatické hladiny olanzapinu (14), potažmo hladiny v místě účinku (CSF). Fenotyp je výsledkem kombinace genetických vloh, epigenetických mechanismů a vlivů vnějšího prostředí. Za zásadní vstupní proměnnou tedy považujeme genotyp CYP1A2, který může být dále podstatnou měrou ovlivněn např. kouřením (15), přičemž je známo, že plazmatické hladiny mohou být u kuřáků sníženy (16). Po náhlém přerušení kouření pak dochází ke vzestupu plazmatických hladin substrátů CYP1A2, což může ovlivnit tíži a frekvenci nežádoucích účinků (17). Jak již bylo zmíněno, zásadní vstupní proměnnou je však genotyp CYP1A2, který ale může v některých případech i ovlivnit reaktivitu právě na vlivy prostředí (změněná inducibilita, diskutováno níže).

V současnosti je známo více než 40 polymorfismů CYP1A2, přičemž nejméně 7 z nich má dopad na aktivitu CYP1A2 in vivo (18). Mezi polymorfismy s klinicky důležitou změnou v aktivitě proteinu pozorovanou in vivo patří CYP1A2*1C, CYP1A2*1 F, CYP1A2*1 K, CYP1A2*3 CYP1A2*4, CYP1A2*6 a CYP1A2*7. S výjimkou polymorfismu CYP1A2*1 F jde ve všech případech o mutaci kódující syntézu proteinu se sníženou aktivitou nebo sníženou expresí proteinu. Polymorfismus CYP1A2*1 F kóduje protein se zvýšenou inducibilitou (tedy implikující vyšší rozdíl v metabolické aktivitě při expozici induktoru, jako např. polycyklické aromatické uhlovodíky cigaretového kouře, ale i grilovaného jídla) (18).

Zajímavý je nálezk, kdy nositelé alely *1 F (-163 A>C) měli větší prodloužení QT intervalu (19).

Doposud jediná studie sledovala vliv polymorfismu CYP1A2*1 F na účinnost terapie olanzapinem. Nositelé této alely se zdají být znevýhodněni oproti pacientům s alelami nositelů wt/wt alel (20). CYP1A2*1D (rs35694136)

Tab. 1. Přehled polymorfismů a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit odpověď na léčbu olanzapinem

	Polymorfismus		Efekt	Frekvence alely [%] *	Ref.
Farmakokinetika	CYP1A2	*1F (rs762551)	↓ pravděpodobnost odpovědi na léčbu klozapinem	71	[20]
	CYP1A2	*1D (rs35694136)	↑ plazmatické koncentrace olanzapinu	6,8	[21]
	MDR1	C3435T (rs1045642)	↑ C, AUC olanzapinu	47	[36]
		G2677T (rs2032582)	↑ odpověď na léčbu olanzapinem	Alela C = 55, T = 1,0	[24]
		G2677T (rs2032582)	↑ pozitivní symptomatologie (bludy) u schizofrenie	Alela C = 55, T = 1	[37]
		rs10248420	↓ odpověď na léčbu klozapinem	16 %	[35]
	UGT1A4	rs2011425	↓ koncentrace olanzapinu v séru	9,5	[21–23]
Farmakodynamika					
	5HT2A	1438A/G (rs6311)	častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol	41	[46]
		rs6313	kontroverzní závěry-odpověď na léčbu klozapinem, více non-respondérů	42	[47, 48]
		rs6314	častější u non-respondérů na klozapin	9,1	[50]
		rs7997012	homozygoti AA výraznější nežádoucí účinky olanzapinu	59	[55]
	5HT2C	-759C/T (rs3813929)	alela T: menší vzestup hmotnosti při léčbě antipsychotiky, zejména olanzapinem	Alela G ≤ 0,01; T = 16,9	[57]
		-697C (rs518147)	menší vzestup hmotnosti při léčbě olanzapinem	67	[60]
	BDNF	Val/Val (rs6265)	častější zlepšení klinických příznaků při léčbě olanzapinem	19	[40, 41]
		Val66Met-rs1519480	vzestup hmotnosti po terapii antipsychotiky	69	[42]
	DR3	rs6280	nekonzistentní klinické nálezy, lepší odpověď na léčbu antipsychotiky u heterozygotů než u homozygotů (gly/gly nebo ser/ser)	68	[61, 62]
	DR2	rs1079598 rs1125394 rs1800497	asociace s dobrou léčebnou odpovědí na klozapin	15,7 15,6 18,9	[65]
Epigenetika					
Methylace DNA	5HT2A v polymorfním místě T102C		ovlivnění exprese receptoru, biomarker schizofrenie		[79, 80]
Polymorfismy HDAC	HDAC3	rs14251	asociace se SCZ *	42	[75]
	HDAC4	rs1063639	asociace se SCZ *	46	[70]
	HDAC10	rs7290710	asociace se SCZ*	38	[75]
	HDAC11	rs7634112	asociace se SCZ*	15,9	[75]

* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

**frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

mají vyšší plazmatické koncentrace olanzapinu než nositelé wt alely (21).

Polymorfismus UDP glukuronyl transferázy UGT1A4*3 (-142 T.G, rs2011425), způsobující záměnu aminokyselin leucinu za valin (L48V) je spojen s nižšími koncentracemi olanzapinu v séru (21–23).

P glykoprotein (Pgp), je efluxní membránový transportér kódovaný genem MDR1 (Multidrug resistant protein 1). Tento membránově vázaný protein je exprimovaný na apikální straně membrány epiteliálních a endotelových buněk mnoha biologických bariér – mj. v tenkém střevě, lumenální membráně proximálního

tubulu, kanalikulární membráně hepatocytů placenty, a právě na hematoencefalické bariéře. Pgp hraje významnou roli při absorpci, distribuci, ale i eliminaci léčiv, včetně antipsychotik (24, 25). Většina atypických antipsychotik, včetně olanzapinu je jeho substrátem (26). Obecnou úlohou Pgp je chránit organismus před toxickým působením xenobiotik (27, 28). První stupeň ochrany spočívá ve snížení prostupu bariérou tenkého střeva. Druhý stupeň ochrany pak limituje prostup xenobiotik (vč. léčiv) do určitých tkání, jako je právě mozek (29), zárodečné buňky nebo plod (30).

Některé studie prokázaly, že genové polymorfismy MDR1 ovlivňují plazmatické hladiny antipsychotik (31) nebo jejich metabolitů (32), popř. i léčebnou odpověď (33) a/nebo i výskyt nežádoucích účinků (31, 33–35). Konkrétněji, studovány byly následující polymorfismy C3435T (rs1045642), G2677T (rs2032582) a rs10248420.

V případě polymorfismu C3435T se jedná o nižší expresi proteinu Pgp u nositelů alely T. Homozygoti T/T měli nižší clearance, vyšší plazmatické hladiny a plochu pod koncentrační křivkou a nižší distribuční objem v porovnání s homozygoty C/C nebo heterozygoty (C/T). Tento rozdíl

byl sice statisticky signifikantní, a to i při korekci na faktor genotypu CYP3A a pohlaví (36); otázkou je však klinická významnost, neboť se jedná o malé rozdíly (byť jsou statisticky signifikantní), navíc jiné studie tento náleznepotvrdily (22, 24).

Záměna guaninu za thymidin nebo adenin v pozici 2677 na exonu 21 (G2677T/A) způsobí záměnu aminokyselin alaninu za serin nebo threonin na kodonu 893 na intracelulární straně P-glykoproteinu (37). Alela T byla v menší studii asociována s lepší odpovědí na léčbu v pozitivní škále PANSS (24). Na druhou stranu byla alela G asociována s těžšími bludy (37).

Trialelký polymorfismus se může projevit i mutací G2677A (threonin v kodonu 893), která je ovšem vzácná a její klinický význam není znám, a to ani v souvislosti s protinádorovou léčbou (38).

Alela A polymorfismu rs10248420 byla asociována s horší odpovědí na léčbu klopazinem v porovnání s alelou G (35).

Genetické faktory ovlivňující molekulární cíle u schizofrenie

Vedle genetických faktorů ovlivňujících farmakokinetiku jsou již delší dobu zkoumány i genetické polymorfismy ovlivňující farmakodynamiku – především se jedná o polymorfismy serotoninových a dopaminových receptorů, transportérů, oxytocinových receptorů, ale také polymorfismy genu pro BDNF. Protože se jedná o faktory ovlivňující potenciálně odpověď na antipsychotika obecně, budou zmíněny i ty faktory, které mají vliv na odpověď na jiná antipsychotika 2. generace.

BDNF

Změny v expresi jak růstového faktoru BDNF (Brain derived neurotrophic factor), tak i jeho receptorů jsou pravděpodobně zapojeny do patofyziologie psychotických poruch (39).

Také je známo, že terapie antipsychotiky zvyšuje BDNF (39) a mění poměr exprese aktivních a neaktivních forem receptoru pro BDNF (aktivní TrkB-FL a neaktivní TrkB-T1) ve prospěch aktivní formy u pacientů s lepší klinickou odpovědí. V souvislosti s odpovědí na léčbu a nežádoucí účinky bylo sledováno několik polymorfismů. Genotyp Val/Val byl častěji spojen se zlepšením klinických příznaků u pacientů léčených olanzapinem (38, 40). Byly studovány i jiné polymorfismy genu pro BDNF v souvislosti s odpovědí na antipsychotickou léčbu, např. Val66Met, avšak

žádné asociace nebyly konzistentně potvrzeny (41). Ojedinelé byla nalezena asociace mezi polymorfismem Val66Met-rs1519480 a vzestupem hmotnosti po terapii antipsychotiky (42).

5HT receptory

Co se týče souvislosti polymorfismů serotoninových receptorů, bylo prokázáno, že mezi pacienty se schizofrenií je častější výskyt alely C polymorfismu rs6313 genu 5-HT_{2A}. Tento efekt byl výraznější v evropské populaci (43).

Haplotypy polymorfismu tří genů receptoru 5HT_{2A} (-1438 A / G, -783 A / G a +102 T/C) byly spojeny s expresí 5HT_{2A} receptoru (44). Davies a kol. uvádí, že jednonukleotidové polymorfismy v genu pro receptor 5HT_{2A} mohou vysvětlit interindividuální rozdíly v odpovědi na atypická antipsychotika i jejich snášenlivost (45).

Polymorfismus 1438 A/G genu pro receptor 5HT_{2A} (rs6311) byl častější u pacientů se schizofrenií než u kontrol (46).

Dále byla nalezena souvislost mezi polymorfismem rs6313 a odpovědí na léčbu klopazinem. Pacientů s tímto polymorfismem je u non-respondérů více než u respondérů, efekt je signifikantní pouze u mužů, nikoli u žen (47). Publikovány byly ovšem i negativní výsledky studií – tedy žádná asociace mezi tímto polymorfismem a odpovědí na léčbu (48), ani další studie neprokázala žádnou souvislost mezi polymorfismem rs6313 a výskytem schizofrenie (49). Polymorfismus rs6314 receptoru 5-HT_{2A} je také častěji nalézan u non-respondérů na léčbu klopazinem (50). Vesměs se výsledky větších studií shodují v tom, že polymorfismy 5-HT_{2A} mohou přispívat k variabilitě odpovědi na léčbu klopazinem, ale pouze v interakci více polymorfních genů (tedy konkrétním haplotypu) se vztahem k neurotransmiterům (51, 52). Méně často byla studována souvislost mezi odpovědí na léčbu a polymorfismy jiných podtypů serotoninových receptorů (5-HT_{2C}, 5-HT₃) (53).

Polymorfismus rs7997012 na intronové části genu 5HT_{2A} (konkrétně mutovaná forma genu, alela G) je asociován s lepší léčebnou odpovědí na antidepresiva (54). U pacientů léčených olanzapinem měli homozygoti alely AA výraznější nežádoucí účinky ve srovnání s heterozygoty nebo s homozygoty GG (55).

Receptor 5HT_{2C} je jedním ze základních cílů farmakoterapie celé řady neuropsychiatrických

onemocnění, včetně schizofrenie (11). Gen pro 5HT_{2C} receptor se nachází na chromozomu X, takže muži jsou vždy hemizygotní (mají jen 1 alelu genu). Polymorfismy mohou ovlivnit jak účinnost, tak především nežádoucí účinky, zejména pak nárůst hmotnosti po atypických antipsychotikách (56, 57).

Několik studií odkrylo různé riziko nárůstu hmotnosti vyvolaného olanzapinem a dalších metabolických účinků u několika polymorfismů 5HT_{2C} receptorů, jmenovitě -759 T, -697 G / C, alel Cys23Ser (11). Krátkodobý hmotnostní přírůstek při léčbě olanzapinem byl signifikantně nižší u nositelů T-alel polymorfismu 5-HT_{2C} -759 C/T (rs3813929) (55). Zajímavé jsou také nálezy zpětného ovlivnění exprese serotoninových receptorů farmakoterapií. V animálních studiích bylo totiž prokázáno snížení exprese 5-HT_{2A} a 2C po terapii klopazinem, haloperidolem (58) a olanzapinem (59). Alela C polymorfismu -697 G/C je spojena s menším vzestupem hmotnosti po olanzapinu (57, 60).

Dopaminové receptory

Nejčastěji zkoumanými polymorfismy dopaminových receptorů (DR) jsou polymorfismy DR₂ a DR₃. Post mortem koncentrace DRD-3 v mozku byla zvýšena u pacientů se schizofrenií, kteří vysadili antipsychotika po dobu nejméně jednoho měsíce před smrtí ve srovnání s pacienty, kteří brali antipsychotika až do smrti (61).

Bylo zkoumáno mnoho polymorfismů DR₃ receptoru, namátkou: rs905568, rs2399504, rs167771. Polymorfismus DR₃ rs6280 znamená substituci serinu za glycin na N-terminálním konci receptoru DR₃. To může mít za následek vyšší afinitu k dopaminu. Nutno přiznat, že nálezy asociace tohoto polymorfismu se schizofrenií jsou nekonzistentní (62, 63). Haplotyp Gly/Gly tohoto polymorfismu DRD-3 byl prediktorem statisticky a klinicky významně výraznějšího poklesu pozitivní symptomatologie při léčbě olanzapinem ve srovnání s jinými genotypy (ser-9-gly). V jiných studiích, s jinými antipsychotiky (klopazin, risperidon) a na jiných populacích (asiáté) však byla nalezena opačná asociace – menší redukce negativní symptomatologie nebo žádný rozdíl mezi Ser/Gly a Gly/Gly (64).

Další zkoumané jsou i polymorfismy DR₂ receptorů, ovšem opět s rozporuplnými výsledky. Asociace s odpovědí na léčbu (antipsychotiky obecně) byla nalezena u polymorfismů rs1079598, rs1125394 A/G, rs1800497, rs1799732 (65, 66). Obecně bylo sledováno mnoho poly-

morfismů nejen dopaminových receptorů, ale také receptorů pro oxytocin nebo serotoninového transportéru, avšak nálezy nejsou zdaleka konzistentní. Důvody jsou diskutovány v závěru.

Epigenetické vlivy

Epigenetika studuje změny v genové expresi, které ovlivní výsledný fenotyp. Jak již název napovídá, sleduje vlivy stojící „mimo“ samotnou genetickou informaci, tedy změny, které nejsou způsobeny změnou nukleotidové sekvence DNA. Epigenetické mechanismy se tak dotýkají kovalentních modifikací chromatinu (DNA-histon- proteinový komplex v buněčném jádře). Jedná se zejména o metylaci cytosinu v DNA a acylaci/deacylaci histonů. Tyto změny pak účinkují jako jistý most mezi danou nascentní genetickou informací a environmentálními vlivy. V jistém ohledu se však i v tomto případě jedná o vlivy prostředí, protože tyto epigenetické mechanismy lze ovlivnit i xenobiotiky. V terapii některých onemocnění (nádorová onemocnění, demyelinizační onemocnění a právě schizofrenie) se skutečně začínají tyto možnosti zkoumat - v terapii psychotických onemocnění např. způsoby modifikace histondeacetylázy (HDAC) vorinostatem (clinicaltrials.gov).

Aktuálním tématem dneška je však dobrá základní znalost epigenetických vlivů na léčebnou odpověď olanzapinu.

Demethylace DNA

Modifikace chromatinu demethylací DNA v kortexu hraje roli při formování paměti (67, 68). Je známo, že methylace DNA genu pro receptor 5HT_{2A} v polymorfním místě T102C ovlivňuje expresi receptoru (69). V mozcích pacientů se schizofrenií byla post mortem detekována snížená methylace DNA promotoru receptoru 5HT_{2A}. Toto zjištění bylo potvrzeno v DNA extrahované ze slin pacientů se schizofrenií (69). Methylace cytosinu genu pro receptor 5HT_{2A} v polymorfním místě T102C stanovované ze slin by mohla sloužit jako terapeutický biomarker u schizofrenie (69).

Deacetylase histonů (HDAC)

Histondeacetylázy HDAC9, HDAC10, HDAC11 jsou specificky koexprimovány v dopaminergních a noradrenergických neuronech, zatímco v serotonergních drahách ani neuronech senzitivních na neuropeptidy exprimovány nejsou (70). Podobně i zvýšená acetylase histonů podáváním inhibitorů histon decetylázy v preklinickém experimentu zlepšuje kognitivní funkce u myši (71, 72).

Obecné prediktory léčebné odpovědi na antipsychotika

Jako možné prediktory odpovědi na antipsychotika byly zkoumány prediktory založené na neurovizuálních metodách, biochemické prediktory v krvi, mozkomíšním moku a také genetické prediktory (65). Mezi negenetické prediktory se řadí jednak vyšší aktivita a integrita prefrontálního kortexu a nižší poměr metabolitu dopaminu ku metabolitu serotoninu v cerebrospinální tekutině: homovanilová kyselina: 5-hydroxyindolacetic kyselina (65).

Pro další vývoj onemocnění je vcelku jisté důležitá adekvátní léčba schizofrenie hned od počátku. Kumulovaná doba všech neléčených fází onemocnění je pro další průběh velkou záležitostí, je dokonce škodlivější než celkový počet relapsů (78).

Včasně léčení každého relapsu je nejen prediktorem akutní, ale i dlouhodobé léčebné odpovědi. Je také známo, že období před započatím léčby je negativní prediktivní faktor pro dlouhodobou úspěšnost léčby (78).

* polymorfismus může hrát roli v patogenezi onemocnění

**frekvence v Evropské populaci dle The Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), pokud není uvedeno jinak

Závěr

Nálezy asociací genových polymorfismů s léčebnou odpovědí nejsou konzistentní (krom prokázaného vlivu polymorfismů CYP a PgP), a tak jsou genetické a epigenetické

prediktory léčebné odpovědi na olanzapin zatím vzdálené klinické aplikaci. Je mnoho důvodů, proč se často nedaří závěry studií replikovat. Mezi ně můžeme zařadit heterogenitu populace, rozdílnou medikaci (molekulární cíl účinku), malý vzorek pacientů, absenci měření hladin (!) účinné látky, rozdílnou dobu pro sledování odpovědi/chybní odpovědi, rozdílné škály pro hodnocení léčebné odpovědi.

Jako prediktory léčebné odpovědi je možné, s různou měrou úspěšnosti, použít celou řadu genetických, biochemických i neurovizuálních parametrů. Neurovizuální abiochemické metody jsou mimo zaměření tohoto článku; existuje řada publikací i přehledů na toto téma (65, 81, 82). Podobně byly zkoumány i biochemické prediktory odpovědi na antipsychotika, zejména analýza metabolitů dopaminu a serotoninu, popř. glycinu, noradrenalinu nebo kortizolu v mozkomíšním moku nebo i v krvi (65), nicméně jejich klinická validita je také sporná. Jako relativně spolehlivý, jednoduchý, přímočarý prediktor budoucí absence terapeutické odpovědi se jeví časná odpověď na léčbu (2 týdny) (7). I časná odpověď na léčbu však může být ovlivněna adekvátními hladinami a tím i polymorfismy ovlivňujícími farmakokinetiku. Jako praktičtější než genotypizace se doposud jeví terapeutické monitorování plazmatických hladin, a to jak z pohledu nastavení správné dávky antipsychotika, tak i pro validní predikci terapeutické odpovědi. Pokud totiž pacient neodpovídá na terapii jen z důvodu subterapeutické nebo supratherapeutické plazmatické koncentrace, nemůže být absence terapeutické odpovědi ve 2. týdnu terapie validním ukazatelem dlouhodobé odpovědi.

Práce vznikla za podpory grantu

MUNI/G/1464/2018: Nové směry v bioanalytických přístupech pro personalizovanou farmakoterapii schizofrenie a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1292/2019), kterou poskytl MŠMT.

LITERATURA

- Seifertová D, Praško J, Horáček J, Höschl C, eds. Postupy v léčbě psychiatrických poruch. 2. ed. Praha: Medical Tribune 2008.
- Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1534–1540.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics

- olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999; 35: 51–68.
- Stone JM, Raffin M, Morrison P, McGuire PK. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 2010; 24: 953–964.
- Češková E. Farmakorezistentní schizofrenie. Česká a Slo-

venská psychiatrie 2007; 103: 190–197.

- Schennach-Wolff R, Jäger M, Mayr A, Meyer S, Kühn KU, Klingberg S, Heuser I, et al. Predictors of response and remission in the acute treatment of first-episode schizophrenia patients—is it all about early response? *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 370–378.
- Chen YL, Chen KP, Chiu CC, Tai MH, Lung FW. Early pre-

dictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2018; 18: 376.

8. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Cambridge University Press 2013: 608.

9. Citrome L, McEvoy JP, Todtenkopf MS, McDonnell D, Weiden PJ. A commentary on the efficacy of olanzapine for the treatment of schizophrenia: the past, present, and future. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 2559–2569.

10. Cabaleiro T, Lopez-Rodríguez R, Ochoa D, Roman M, Navalbos J, Abad-Santos F. Polymorphisms influencing olanzapine metabolism and adverse effects in healthy subjects. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2013; 28: 205–214.

11. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuillez C, Bourin M. 5-HT_{2C} receptors in psychiatric disorders: A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016; 66: 120–135.

12. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 472–477.

13. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018, 51: e1.

14. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaino S, Benitez J. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; 23: 119–127.

15. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas L, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2004; 14: 39–44.

16. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R, Shibata N, et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Therapeutic Drug Monitoring* 2008; 30: 35–40.

17. Bondolfi G, Morel F, Crettol SV, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Therapeutic Drug Monitoring* 2005; 27: 539–543.

18. Gaedigk A, Leeder S, Miller N, Hoffman M, Lee M, Phillips M, Pratt V, et al. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). ed. *Children's Mercy in Kansas City, USA: Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar)* 2019.

19. Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1297–1302.

20. Yasar U, Babaoglu MO, Balibey H, Cetin M, Lundgren S, Rane A, Bozkurt A. Association of the cytochrome P450 1A2*1 F polymorphism with clozapine response in schizophrenic patients. *Faseb Journal* 2007; 21: A196-A196.

21. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. CYP1A2*1D and *1 F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 152–160.

22. Ghotbi R, Mannheimer B, Aklilu E, Suda A, Bertilsson L, Eliasson E, Osby U. Carriers of the UGT1A4 142 T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure—an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 465–474.

23. Mao M, Skogh E, Scordo MG, Dahl ML. Interindividual variation in olanzapine concentration influenced by UGT1A4 L48V polymorphism in serum and upstream FMO polymorphisms in cerebrospinal fluid. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 287–289.

24. Bozina N, Kuzman MR, Medved V, Jovanovic N, Sertic J, Hotujac L. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42: 89–97.

25. Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, Snyder AZ, Finch RA,

Sartorelli AC, Piwnica-Worms D. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3900–3905.

26. Boulton DW, DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics. *Life Sci* 2002; 71: 163–169.

27. Tiwari AK, Sodani K, Dai CL, Ashby CR, Chen ZS, Chen ZS. Revisiting the ABCs of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2011; 12: 570–594.

28. Fardel O, Lecœur V, Guilloze A. The P-glycoprotein multidrug transporter. *General Pharmacology* 1996; 27: 1283–1291.

29. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CAAM, vanDeemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *Journal of Clinical Investigation* 1996; 97: 2517–2524.

30. Lankas GR, Wise LD, Cartwright ME, Pippert T, Umbenhauer DR. Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reproductive Toxicology* 1998; 12: 457–463.

31. Lin YC, Ellingrod VL, Bishop JR, Miller DD. The relationship between P-glycoprotein (PGP) polymorphisms and response to olanzapine treatment in schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; 28: 668–672.

32. Kuzman MR, Medved V, Bozina N, Grubisin J, Jovanovic N, Sertic J. Association study of MDR1 and 5-HT_{2C} genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *Pharmacogenomics Journal* 2011; 11: 35–44.

33. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2010; 66: 1109–1117.

34. al Mouaffak F, Oussama K, Picard V, Bonhomme-Faivre L. Ultra-Resistant Schizophrenia Is Not Associated With the Multidrug-Resistant Transporter 1 (MDR1) Gene rs1045642 Variant. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2011; 31: 2.

35. Lee ST, Ryu S, Kim SR, Kim MJ, Kim J, Kim JW, Lee SY, et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 441–448.

36. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Jiang-Zheng C, Koller D, Mejía G, et al. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 123: 474–485.

37. Tovilla-Zarate C, Vargas I, Hernandez S, Fresan A, Aguilar A, Escamilla R, Saracco R, et al. Association study between the MDR1 gene and clinical characteristics in schizophrenia. *Revista Brasileira De Psiquiatria* 2014; 36: 227–232.

38. Pan J, Han J, Wu J, Huang H, Yu Q, Sheng L. MDR1 Single Nucleotide Polymorphism G2677T/A and Haplotype Are Correlated with Response to Docetaxel-Cisplatin Chemotherapy in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Respiration* 2009; 78: 49–55.

39. Fernandes B, Steiner J, Berk M, Molendijk M, Gonzalez-Pinto A, Turck C, Nardin P, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular Psychiatry* 2015; 20: 1108–1119.

40. Můj případ – Je kyselina acetylsalicylová v každé tabletě stejná? *Bulletin Sdružení praktických lékařů ČR* 2015; 25: 57–58.

41. Huang E, Hettige NC, Zai G, Tomasi J, Huang J, Zai CC, Pivac N, et al. BDNF Val66Met polymorphism and clinical response to antipsychotic treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder patients: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2019; 19: 269–276.

42. Zai G, Zai C, Chowdhury N, Tiwari A, Souza R, Lieberman J, Meltzer H, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants in antipsychotic response and antipsychotic-induced weight gain. *Progress in Neuro-*

-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 2012; 39: 96–101.

43. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT_{2a} receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 67: 53–62.

44. Myers RL, Airey DC, Manier DH, Shelton RC, Sanders-Bush E. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR2A) influence gene expression. *Biological Psychiatry* 2007; 61: 167–173.

45. Davies MA, Conley Y, Roth BL. Functional SNPs in Genes Encoding the 5-HT_{2A} Receptor Modify the Affinity and Potency of Several Atypical Antipsychotic Drugs. *Biological Research for Nursing* 2011; 13: 55–60.

46. Gu L, Long JX, Yan Y, Chen Q, Pan RD, Xie XF, Mao XX, et al. HTR2A1438A/G polymorphism influences the risk of schizophrenia but not bipolar disorder or major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Neuroscience Research* 2013; 91: 623–633.

47. Joobor R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, Bloom D, et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24: 141–146.

48. Chen RYL, Sham P, Chen EYH, Li T, Cheung EFC, Hui TCK, Kwok CL, et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2001; 105: 175–185.

49. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE, O'Neill A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. No association or linkage between the 5-HT_{2a}/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 74: 370–373.

50. Arranz MJ, Collier DA, Munro J, Sham P, Kirov G, Sodhi M, Roberts G, et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor and clinical response to clozapine. *Neuroscience Letters* 1996; 217: 177–178.

51. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, Lesh KP, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–1616.

52. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, Morales B, Alvarez V, Coto E, Fernandez JM, et al. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT_{2A}) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 2007; 31: 741–745.

53. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010; 20: 274–276.

54. McMahon F, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush A, Wilson A, Sorant A, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *American Journal of Human Genetics* 2006; 78: 804–814.

55. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2(*star)1 F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenomics Journal* 2010; 10: 20–29.

56. Li J, Hashimoto H, Meltzer HY. Association of Serotonin 2c Receptor Polymorphisms With Antipsychotic Drug Response in Schizophrenia. *Front Psychiatry* 2019; 10: 58.

57. Wallace TJ, Zai CC, Brandl EJ, Müller DJ. Role of 5-HT(2C) receptor gene variants in antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011; 4: 83–93.

58. Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Neuroscience Research* 2007; 59: 314–321.

59. Padin JF, Rodriguez MA, Dominguez E, Dopeso-Reyes IG, Buceta M, Cano E, Sotelo E, et al. Parallel regulation by olanzapine of the patterns of expression of 5-HT_{2A} and D3 receptors in rat central nervous system and blood cells. *Neuropharmacology* 2006; 51: 923–932.

60. Godlewska B, Olajossy-Hilkesberger L, Ciwoniuk M, Olajossy M, Marmurowska-Michalowska K, Limon J, Landowski

- J. Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene. *Pharmacogenomics Journal* 2009; 9: 234–241.
61. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN. Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 225–232.
62. Reynolds G, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 143–151.
63. Adams D, Close S, Farmen M, Downing A, Breier A, Houston J. Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 2008; 23: 267–274.
64. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005; 29: 1021–1028.
65. Samanaite R, Gillespie A, Sendt KV, McQueen G, MacCabe JH, Egerton A. Biological Predictors of Clozapine Response: A Systematic Review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 327.
66. Zhang JP, Malhotra AK. Recent Progress in Pharmacogenomics of Antipsychotic Drug Response. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20: 24.
67. Miller CA, Sweatt JD. Covalent modification of DNA regulates memory formation. *Neuron* 2007; 53: 857–869.
68. Miller CA, Gavin CF, White JA, Parrish RR, Honasoge A, Yancey CR, Rivera IM, et al. Cortical DNA methylation maintains remote memory. *Nature Neuroscience* 2010; 13: 664–666.
69. Ghadirivasfi M, Noheara S, Ahmadkhaniha HR, Eskandari MR, Mostafavi S, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. Hypomethylation of the Serotonin Receptor Type-2 A Gene (HTR2A) at T102C Polymorphic Site in DNA Derived From the Saliva of Patients With Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2011; 156 B: 536–545.
70. Kebir O, Chaumette B, Fatjó-Vilas M, Ambalavanan A, Ramez N, Xiong L, Mouaffak F, et al. Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 160: 97–103.
71. Levenson JM, O'Riordan KJ, Brown KD, Trinh MA, Molfese DL, Sweatt JD. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279: 40545–40559.
72. Peleg S, Sananbenesi F, Zovobilis A, Burkhardt S, Bahari-Javan S, Agis-Balboa RC, Cota P, et al. Altered Histone Acetylation Is Associated with Age-Dependent Memory Impairment in Mice. *Science* 2010; 328: 753–756.
73. Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP+/- mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 2004; 42: 947–959.
74. Chuang DM, Leng Y, Marinova Z, Kim HJ, Chiu CT. Multiple roles of HDAC inhibition in neurodegenerative conditions. *Trends in Neurosciences* 2009; 32: 591–601.
75. Weiwer M, Lewis MC, Wagner FF, Holson EB. Therapeutic potential of isoform selective HDAC inhibitors for the treatment of schizophrenia. *Future Med Chem* 2013; 5: 1491–1508.
76. Kebir O, Chaumette B, Fatjó-Vilas M, Ambalavanan A, Ramez N, Xiong L, Mouaffak F, et al. Family-based association study of common variants, rare mutation study and epistatic interaction detection in HDAC genes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2014; 160: 97–103.
77. Kim T, Park JK, Kim HJ, Chung JH, Kim JW. Association of histone deacetylase genes with schizophrenia in Korean population. *Psychiatry Res* 2010; 178: 266–269.
78. Brousse G, Meary A, Blanc O, Lancon C, Llorca P, Leboyer M. Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Research* 2010; 179: 12–18.
79. Cheah SY, Lawford BR, Young RM, Morris CP, Voisey J. mRNA Expression and DNA Methylation Analysis of Serotonin Receptor 2 A (HTR2A) in the Human Schizophrenic Brain. *Genes (Basel)* 2017; 8.
80. Ghadirivasfi M, Noheara S, Ahmadkhaniha HR, Eskandari MR, Mostafavi S, Thiagalingam S, Abdolmaleky HM. Hypomethylation of the serotonin receptor type-2 A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156 B: 536–545.
81. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2016; 26: S140–S140.
82. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia: the end of 30 years of solitude? *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16: 491–503.

INZERCE