

**UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marina M. Mihaljević**

**Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u  
detinjstvu i neuroticizma na rizik od  
psihotičnog poremećaja**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2017**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Marina M. Mihaljević**

**The effect of the FKBP5 polymorphisms,  
childhood trauma and neuroticism on  
psychotic disorders**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2017**

## **Podaci o mentorima i članovima komisije:**

**Mentor:** Prof. dr Nađa Marić Bojović, Klinika za psihijatriju Kliničkog centra Srbije,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Komentor:** Prof. dr Ivana Novaković, Institut za humanu genetiku, Medicinski fakultet  
Univerziteta u Beogradu

## **Članovi komisije:**

Akademik prof. dr Dušica Lečić Toševski, Institut za mentalno zdravlje, Medicinski  
fakultet Univerziteta u Beogradu, Srpska akademija nauka i umetnosti

Prof. dr Ivanka Marković, Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski  
fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Slavica Đukić Dejanović, Klinika za psihijatrijske bolesti “dr Laza Lazarević”,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

**Datum odbrane:**

## Zahvalnica

*Tokom izrade moje doktorske disertacije naučila sam da su tri stvari najvažnije za sprovođenje kvalitetnog istraživanja: timski rad, motivacija i istrajnost.*

*Moja doktorska disertacija delo je timskog rada Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, Specijalne bolnice za psihijatrijske bolesti "Kovin", i genetičke laboratorije Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Takođe, deo je multicentrične evropske studije "European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions – EU-GEI". Želim da se zahvalim svim zaposlenima u navedenim ustanovama koji su učestvovali u istraživanju, članovima EU-GEI studije, a posebno Prof. Michael O'Donovan-u koji mi je omogućio da dobijem većinu genetičkih podataka ispitanika ove doktorske disertacije.*

*Da su motivacija i ljubav glavni pokretači i u nauci naučila sam od svog mentora Prof. dr Nađe Marić Bojović. Želim da joj se zahvalim što me je na pravi način usmerila i naučila svemu što do sada znam o naučno-istraživačkom radu. Moji vidici u istraživanju psihotičnih poremećaja dostigli su razmere svetskog nivoa zahvaljujući njoj.*

*Želim da se zahvalim mom komentoru Prof. dr Ivani Novaković jer me je naučila da se u nauci moramo naoružati istrajnošću i strpljenjem. Rad u genetičkoj laboratoriji sa njom i njenim timom bilo je za mene posebno iskustvo koje prevazilazi čist istraživački rad.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svojoj porodici koja je znala da mi pruži najveću podršku onda kada ni sama nisam htela da priznam koliko mi treba.*

*I za kraj, želim da se zahvalim pacijentima i njihovim članovima porodice na učestvovanju u mojoj doktorskoj disertaciji. Nadam se da ću im u budućnosti svojim radom više pomoći.*

# Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja

## Rezime

**Uvod.** Spektar psihotičnih poremećaja, od kojih je najteže oboljenje shizofrenija, čine složene nasledne poligenske bolesti kod kojih, pored genetičkih faktora, bitnu ulogu u etiologiji bolesti imaju psihosocijalni faktori rizika, kao što su trauma u detinjstvu i neuroticizam.

Neurobiološki mehanizam kojim bi se objasnio uticaj psihosocijalnih faktora rizika na obolevanje od psihotičnog poremećaja još uvek nije poznat. Jedan od ponuđenih modela bolesti kojim bi se pokazala njihova veza jeste dijateza-stres model. Ovaj model ističe značaj interakcije biološke vulnerabilnost na stres (povišena stres-senzitivnost) i nepovoljnih životnih događaja u ranom životnom dobu (trauma u detinjstvu) na podložnost za nastanak psihotičnog poremećaja. Takođe, psihološki faktor rizika (neuroticizam) uključen je u ovaj model s obzirom da je neuroticizam marker stres-vulnerabilnosti, odnosno fenotip kojim se opisuje povišena senzitivnost na stres. Interesantno je da je povišena senzitivnost na stres uočena ne samo kod pacijenata sa psihotičnim poremećajem, već i kod njihovih prvostepenih srodnika, što govori u prilog nasledne osnove stres-senzitivnosti.

Najprihvaćeniji neurobiološki mehanizam dijateza-stres modela jeste poremećaj aktivnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osovine. Molekularna osnova disregulacije HPA osovine proučava se najviše u domenu poremećene glukokortikoidne signalizacije, gde glavnu ulogu ima glukokortikoidni receptor (GR). Ključni regulator GR jeste protein *FK506-binding protein 51* (FKBP51), ko-šaperon (*co-chaperone*) *heat-shock* proteina 90 (*hsp90*), koji posreduje u translokaciji kortizol-GR kompleksa iz citoplazme u nukleus, a time i u GR-posredovanoj genskoj transkripciji. Gen koji kodira ovaj protein jeste FKBP5 gen. Ispitivanja polimorfizama u FKBP5 genu pokazala su da određeni rizični aleli imaju funkcionalni uticaj na ekspresiju FKBP51, kao i da u interakciji sa stresnim događajima predstavljaju značajne prediktore za različitu psihopatologiju indukovanu stresom, među kojima su i psihotični poremećaji. S obzirom da je uloga FKBP5 gena u dijateza-stres modelu psihotičnih poremećaja nova tema,

potrebna su dalja istraživanja uticaja FKBP5 gena i traume u detinjstvu na bolest, kao i potencijalni efekat na fenotip stres-senzitivnosti (neuroticizam).

**Ciljevi istraživanja.** Glavni ciljevi istraživanja bili su: ispitivanje distribucije rizičnih alela i hapotipa FKBP5 gena kod pacijenta, njihovih prvostepenih srodnika i kontrola, ispitivanje uticaja rizičnih FKBP5 genskih varijanti, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja i ispitivanje međusobne povezanosti traume u detinjstvu, neuroticizma i psihotičnih iskustava kao i uticaj FKBP5 genskih varijanti na fenotip.

**Materijal i metode.** Istraživanje je obuhvatilo 158 ispitanika podeljenih u tri grupe: grupa pacijenata (52 ispitanika), grupa zdravih prvostepenih srodnika pacijenta sa psihotičnim poremećajem (55 ispitanika) i grupa zdravih kontrola (51 ispitanik). U istraživanju je analizirano devet polimorfizama FKBP5 gena (rs9295158, rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533, i rs12200498). Genotip FKBP5 polimorfizma rs9296158 detektovan je na *Real Time PCR*-u (rt-PCR) primenom komercijalnog *TaqMan SNP Genotyping* eseja. Genotip polimorfizama rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533, i rs12200498 detektovan je primenom komercijalnog IPMCN čip-a (*chip*), dizajniranog na Institutu za psihološku medicinu i kliničku neurologiju Kardifskog univerziteta (*Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurology, Cardiff University*), a koji je korišćen na Infinium platformi Illumina aparata (*Infinium assay Illumina*). Za merenje psihometrijskih varijabli, uključenih u analize, korišćena je skala traumatskog iskustva u detinjstvu (*Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*), skala dimenzija ličnosti (*Eysenck Personality Questionnaire - EPQ*) odakle su upotrebljena pitanja koja mere nivo neuroticizma (EPQ-N), i skala psihotičnih iskustava u opštoj populaciji (*Community Assessment of Psychic Experiences - CAPE*). Statističke analize vršene su pomoću softverskog programa SPSS 17.0 (*IBM, Chicago, IL*). Identifikovanje haplotipova i razlika u učestalosti haplotipova između studijskih grupa sprovedeno je pomoću softverskog programa *Haploview* verzija 4.2.

**Rezultati.** Genetičke analize ustanovile su veću učestalost rizičnih alela u grupi pacijenta u odnosu na kontrole: G alel polimorfizma rs3800373 ( $p=0,020$ ) i A alel polimorfizma

rs9296158 ( $p=0,053$ ). Analizama učestalosti haplotipova utvrđeno je da pacijenti imaju više kopija AGTC haplotipa u genomu u odnosu na kontrole (64,7% vs. 35,4%,  $p=0,005$ ), dok su se srodnici nalazili u intermedijarnoj poziciji između pacijenta i kontrola (54,5% vs. 35,4%,  $p=0,074$ ). Genetički (rs3800373 i AGTC haplotip) i psihosocijalni (trauma u detinjstvu i neuroticizam) faktori rizika bili su individualni prediktori podložnosti za psihotični poremećaj. Genetički faktori imali su najveći uticaj na rizik od oboljevanja, i to nosioci rizičnog G alela polimorfizma rs3800373 ( $OR=3,51$ ;  $p=0,017$ ) i rizičnog AGTC haplotipa ( $OR=4,47$ ;  $p=0,006$ ), dok su nešto slabiji uticaj imali neuroticizam ( $OR=1,84$ ;  $p=0,027$ ) i trauma u detinjstvu ( $OR=1,07$ ;  $p=0,036$ ). Takođe, dominantnim genetičkim modelom pokazano je da trauma u detinjstvu povećava rizik za bolest kod nosioca rizičnih FKBP5 genskih varijanti. Preciznije, rizični G alela polimorfizma rs3800373 direktno povećava rizik za bolest ( $OR=2,74$ ;  $p=0,014$ ), a rizik raste približno dva puta kada se u model uključi trauma u detinjstvu ( $OR=4,26$ ;  $p=0,004$ ). Rezultati uticaja AGTC haplotipa pokazali su sličan trend, odnosno nosioci rizičnog AGTC haplotipa imali su povišen rizik za bolest ( $OR=3,34$ ;  $p=0,004$ ), posebno u modelu sa traumom u detinjstvu ( $OR=5,19$ ;  $p=0,002$ ). Fenotipske analize utvrdile su da povezanost neuroticizma i psihotičnih iskustava raste sa naslednom (genetičkom) predispozicijom za bolest, odnosno najjača povezanost je kod pacijenta ( $r=0,583$ ;  $p<0,001$ ), zatim kod srodnika ( $r=0,339$ ;  $p=0,013$ ), dok kod zdravih kontrola ova povezanost nije prisutna ( $r=0,204$ ;  $p=0,164$ ). Genetički uticaj potvrđen je daljom analizom, odnosno rizične FKBP5 genske varijante bile su direktni prediktori povećanog neuroticizma, čime su indirektno uticale na težinu psihotičnih iskustava.

**Zaključci.** Podložnost za psihotični poremećaj je pod uticajem bioloških (FKBP5 genske varijante) i psihosocijalnih (trauma u detinjstvu i neuroticizam) faktora rizika. Trauma u detinjstvu povećala je podložnost za bolest kod nosilaca rizičnih FKBP5 genskih varijanti, čime je podržan koncept dijateza-stres modela. U prilog modela govori i uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na neuroticizam, kao meru vulnerabilnosti na stres, čime se potvrđuje povezanost biološke senzitivnosti HPA sistema i stresogenih faktora. Dalje, razlika u distribuciji rizičnih i nerizičnih FKBP5 genskih varijanti kod pacijenta i zdravih ispitanika ističe potencijalnu biološku podložnost za poremećaj HPA aktivnosti kod pacijenta, odnosno rezilijentnosti kod zdravih ispitanika, nakon izlaganja

nepovoljnim životnim događajima. Utvrđivanje osoba pod rizikom, prema genetičkim markerima vulnerabilnosti HPA osovine, predstavlja nove smernice u strategijama primarne i sekundarne prevencije psihotičnih poremećaja.

**Ključne reči:** psihotični poremećaj, FKBP5 gen, stres, HPA aktivnost, trauma u detinjstvu, neuroticizam

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** molekularna medicina

UDK br.:



# **The impact of the FKBP5 polymorphisms, childhood trauma and neuroticism on psychotic disorders**

## **SUMMARY**

**Introduction.** Psychotic disorders and schizophrenia, as the most severe psychotic disorder, are complex, heritable and polygenic diseases in which, beside genetics influence, psychosocial risk factors, such as childhood trauma and neuroticism, play important roles.

Neurobiological mechanisms which could explain relationship between psychosocial risk factors and psychotic disorders are still unknown. One of the proposed model is diathesis-stress model of psychosis. This model suggests that interaction between biological vulnerability to stress (increased stress-sensitivity) and stressful life events is crucial for the development of psychotic disorders. Additionally, this model highlights the role of psychological risk factor (neuroticism) as the most promising marker for stress-vulnerability, and thus phenotype for increased stress-sensitivity. Notably, increased stress-sensitivity is observed not only in patients with psychotic disorders but also in their healthy siblings, suggesting that stress-sensitivity could be heritable marker.

The most accepted neurobiological mechanism of diathesis-stress model is altered activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Molecular pathway for dysregulation of the HPA axis is studied mostly in the domain of impaired glucocorticoid signalization, where the glucocorticoid receptor (GR) has the main role. A key regulator of the GR activity is FK506-binding protein 51 (FKBP51), co-chaperone (co-chaperone) of heat-shock protein 90 (hsp90), which mediates the translocation of cortisol-GR complex from the cytoplasm to the nucleus, and thus in the GR-mediated gene transcription. The gene encoding this protein is FKBP5 gene. Studies of the FKBP5 polymorphisms have shown that certain risk alleles have functional significance on the expression of FKBP51, and interact with stressful life events to predict stress-induced psychopathology such as psychotic disorders. Given that the role of FKBP5 gene in diathesis-stress model of psychotic disorders is a new topic in psychotic research field, further investigation of the impact of the FKBP5 genetic variants and childhood trauma on the disease, as well as its potential effect on the phenotype of stress-sensitivity (neuroticism) are warranted.

**Aim.** The main objectives of the research were: to investigate the distribution of risk alleles and haplotypes of the FKBP5 gene in patients, their first degree relatives and controls; to examine the impact of the FKBP5 genetic variants, childhood trauma and neuroticism on risk for psychotic disorders; and to further explore relationship between childhood trauma, neuroticism and psychotic experiences, and influence of FKBP5 genetic variants on phenotype.

**Materials and methods.** The study included 158 subjects divided into three groups: a group of patients (52 patients), a group of their healthy relatives (55 patients), and a healthy control group (51 subjects). The study analyzed nine FKBP5 gene polymorphisms (rs9295158, rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 and rs12200498). Genotype data of polymorphism rs9296158 were detected on Real Time PCR (rt-PCR) using the TaqMan SNP Genotyping of commercial assays. Genotyping of polymorphisms rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 and rs12200498 was performed using commercial IPMCN chip designed at the Institute of Psychology and Clinical Neurology Cardiff University, on Infinium platform for Illumina (Infinium assay Illumina). To assess the psychometric variables included in the analyses, we used the scale for traumatic experience in childhood (Childhood Trauma Questionnaire - CTQ), the scale for dimensions of personality (Eysenck Personality Questionnaire - EPQ) using questions that measure the level of neuroticism (EPQ-N), as well as the scale of psychotic experiences in the general population (Community Assessment of Psychic Experiences - CAPE). Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 software program (IMB, Chicago, IL). Additionally, Haploview software version 4.2 was used for haplotype block identification and differences in haplotype frequencies between the groups.

**Results.** Genetic analyses revealed increased frequencies of the risk alleles in patients compared to controls: the risk G allele of rs3800373 ( $p = 0,020$ ) and the risk A allele of rs9296158 ( $p = 0,053$ ). Haplotype analyses found that the patients have more copies of the AGTC haplotype in the genome relative to the controls (64,7% vs. 35,4%,  $p = 0,005$ ), while the siblings were in an intermediate position (54,5% vs. 35,4%,  $p = 0,074$ ). Genetic (rs3800373 and AGTC haplotype) and psychosocial (childhood trauma and neuroticism) risk factors were individual predictors of the liability to psychotic disorder. Genetic

factors had the greatest impact on disease, particularly carriers of the risk G allele of rs3800373 (OR = 3,51; p = 0,017) and the risk AGTC haplotype (OR = 4,47; p = 0,006), while somewhat weaker effect had neuroticism (OR = 1,84; p = 0,027) and childhood trauma (OR = 1,07; p = 0,036). Furthermore, the dominant genetic model has shown that trauma in childhood increases the risk of disease in the carriers of the risk FKBP5 genetic variants. More specifically, the carriers of the risk G allele had main effect on the risk for disease (OR = 2,74; p = 0,014), while risk increased almost twice when childhood trauma was included in the model (OR = 4,26; p = 0,004). The similar trend was observed in the carriers of the risk AGTC haplotype, showing that AGTC risk haplotype directly increased the risk for the disease three times (OR = 3,34; p = 0,004), particularly when accounted for childhood trauma (OR = 5,19; p = 0,002). Phenotype analyses confirmed that relationship between psychotic experiences and neuroticism is influenced by heritability for psychosis. Specifically, this association was the strongest in patients ( $r=0,583$ ;  $p<0,001$ ), slightly weaker in siblings ( $r=0,339$ ;  $p=0,013$ ), while there was no association in controls ( $r=0,204$ ;  $p=0,164$ ). Accordingly, we confirmed genetic influence on neuroticism revealing that the risk FKBP5 genetic variants directly effect neuroticism and thus indirectly psychotic symptoms.

**Conclusions.** The liability for psychotic disorders is influenced by biological (FKBP5 genetic variants) and psychosocial (childhood trauma and neuroticism) risk factors. Childhood trauma increased the risk for disease, particularly in the carriers of the risk FKBP5 genetic variants, supporting the concept of diathesis-stress model. Additionally, in support of this model is finding of the FKBP5 genetic variants influence on neuroticism, as a measure of vulnerability to traumatic life events, which confirms the relationship between biological sensitivity of the HPA system and stress factors. Furthermore, the differences in the distribution of risk and non-risk FKBP5 genetic variants in patients and healthy subjects suggest that biological liability for altered HPA activity, after exposure to adverse life events, is present in patients, while non-risk genetic variants confer biological resilience in healthy subjects. Identifying people at risk for psychosis, according to genetic markers involved in regulation of the HPA axis activity, presents new guidelines in the field of primary prevention in psychotic disorders.

**Key words:** psychotic disorders, FKBP5, stress, HPA axis activity, childhood trauma, neuroticism

**Academic expertise:** medicine

**Field of academic expertise:** molecular medicine

UDK No.:

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Psihotični poremećaji.....	1
1.1.1. Definicija .....	1
1.1.2. Epidemiologija .....	2
1.1.3. Etiopatogeneza .....	3
1.1.3.1. Dopaminska hipoteza .....	3
1.1.3.2. Glutamatergička hipoteza.....	4
1.1.3.3. Neurorazvojna hipoteza.....	5
1.1.3.4. Neurodegenerativna hipoteza.....	6
1.2. Faktori rizika za nastanak psihotičnih poremećaja .....	7
1.2.1. Biološki faktori rizika: genska predispozicija.....	7
1.2.1.1. Studije gena kandidata.....	8
1.2.1.2. Genomske studije asocijacije (GWAS).....	11
1.2.1.3. Studije interakcije gena i sredinskih faktora (GxE studije) .....	13
1.2.2. Psihosocijalni faktori rizika.....	14
1.2.2.1. Trauma u detinjstvu .....	14
1.2.2.2. Neuroticizam.....	16
1.2.2.3. Kanabis.....	18
1.2.2.4. Urbanicitet.....	19
1.2.2.5. Migracija .....	19

1.3. Stres i psihotični poremećaji .....	20
1.3.1. Dijateza-stres model psihoze.....	20
1.3.2. Poremećaj aktivnosti HPA osovine u psihozi .....	22
1.4. FKBP5: gen kandidat GxE studija .....	23
1.4.1. FKBP51 protein .....	24
1.4.1.1. Osnovne karakteristike .....	24
1.4.1.2. Uloga u glukokortikoidnom signalnom putu .....	26
1.4.2. FKBP5 funkcionalni polimorfizmi .....	27
1.4.2.1. Uticaj polimorfizama FKBP5 gena na aktivnost HPA osovine.....	28
1.4.2.2. Uticaj polimorfizama FKBP5 gena na epigenetske promene .....	30
1.4.2.3. Uticaj polimorfizama FKBP5 gena na strukturalne i funkcionalne promene u mozgu .....	30
1.4.3. FKBP5 i psihotični poremećaji .....	31
<b>2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>34</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE.....</b>	<b>35</b>
3.1. Tip studije.....	35
3.2. Mesto i vreme istraživanja .....	35
3.3. Ispitanici .....	35
3.4. Psihometrijski instrumenti procene .....	36
3.5. Genetičke analize .....	38
3.5.1. DNK ekstrakcija.....	38

3.5.2. Genotipizacija .....	39
3.6. Statistička analiza.....	39
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>43</b>
4.1. Socio-demografske i psihometrijske karaktersitike ispitanika.....	43
4.2. Razlike u učestalosti genotipa i alela FKBP5 polimorfizama između grupa .....	46
4.3. Razlike u distribuciji FKBP5 haplotipova između grupa.....	50
4.4. Uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na psihotične poremećaje: dominantni i recesivni genetički modeli .....	53
4.5. Neuroticizam, trauma u detinjstvu i rizične FKBP5 genske varijante kao prediktori psihotičnog poremećaja .....	55
4.6. Povezanost neuroticizma, psihotičnih iskustava i traume u detinjstvu .....	57
4.7. Uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na fenotip.....	62
4.7.1. Uticaj rizičnih alela i AGTC haplotipa na neuroticizam .....	63
4.7.2. Uticaj rizičnih alela i AGTC haplotipa na psihotična iskustva.....	64
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>65</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>76</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>78</b>

# 1. UVOD

## 1.1. Psihotični poremećaji

### 1.1.1. Definicija

Psihotični poremećaji predstavljaju grupu psihijatrijskih bolesti kod kojih je prisustvo “psihoze” jedna od glavnih odlika psihopatologije. Psihoza je sindrom koji u užem smislu karakteriše oštećenje testa realnosti, poremećaj mišljenja (sumanute ideje) i poremećaj opažanja (halucinacije). Pored navedenih simptoma, psihoza u širem smislu obuhvata dezorganizovan govor i dezorganizovano ponašanje (Howes i Murray, 2013). Psihijatrijske bolesti u kojima je psihoza glavna klinička karakteristika prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) jesu shizofrenija, shizotipalni poremećaj, akutni i prolazni psihotični poremećaj, shizoafektivni poremećaj, perzistentni psihotični poremećaj i nespecificovani psihotični poremećaj. Fenomenologija psihoze (perceptivne i misaone distorzije, dezorganizovano ponašanje i sl.) može da se javi kod poremećaja raspoloženja (depresije i manije) i organskih poremećaja (demencije, temporalne epilepsije), kao i u toku akutne intoksikacije psihoaktivnim supstancama ili kao njihova kasna posledica. S obzirom na pojavu psihoze u različitim dijagnostičkim kategorijama danas se smatra da psihoza predstavlja transdijagnostički sindrom (van Os i Reininghaus, 2016).

Pored psihijatrijskih bolesti, psihotični simptomi na subkliničkom nivou (psihotična iskustva) mogu se javiti i u opštoj populaciji zbog čega se danas psihoza posmatra dimenzionalno, tj. kao fenomen koji se prostire na kontinuumu od zdravlja ka bolesti. Savremeni koncept psihotičnih poremećaja koriste novi termin “proširen fenotip psihoze” (“*extended psychosis phenotype*”) kojim se opisuju simptomi osoba pod povišenim rizikom za psihozu (*ultra high risk – UHR*) (van Os i Reininghaus, 2016). Ovakav konstrukt subkliničkih psihotičnih simptoma podrazumeva prisustvo atenuisanih psihotičnih simptoma u užem smislu (sumanutih ideja i halucinacija), kao i moguće prisustvo psihopatologije iz domena afektivnih, negativnih i dezorganizovanih simptoma (Dominguez i sar. 2010; van Rossum i sar., 2011). Smatra se da “prošireni fenotip psihoze“ deli etiopatogenetske mehanizme sa psihotičnim poremećajima, zbog čega



glavna tema istraživanja UHR grupe ispitanika jeste da se otkriju faktori rizika koji utiču da se kod UHR grupe bolest razvije (tzv. “*convertors*”), odnosno šta utiče na rezilijentnost kao protektivni faktor da se kod UHR grupe bolest ne razvije (tzv. “*non-convertors*”) (Kelleher i sar., 2011). Posebno interesantni UHR ispitanici za istraživanje etiologije psihoza jesu prvostepeni srodnici osoba sa psihotičnim poremećajem zbog visoke nasledne predispozicije za razvoj bolesti (Korver i sar., 2012).

### **1.1.2. Epidemiologija**

Godinama je bilo prihvaćeno da je shizofrenija, kao najteže oboljenje iz grupe psihotičnih poremećaja, zastupljena oko 1% u svetskoj populaciji nezavisno od rase, vere i geografske pozicije, da je incidenca dve do četiri osobe na 10.000 stanovnika, kao i da rizik za oboljevanje tokom života iznosi oko 1% (Jablensky, 2000). Međutim, ovakvo opšte mišljenje je korigovano 2008. godine kada su McGrath i saradnici spovali sistematično istraživanje gde su primetili veliku varijabilnost između centara koji su ispitivali distribuciju shizofrenije (Mc Grath i sar., 2008). Naime, oni su pokazali da prevalenca u proseku iznosi oko 0,4%, dok je rizik za oboljevanje tokom života oko 0,7%. Takođe, incidenca shizofrenije u proseku je bila 15,9% na 10.000 stanovnika, a faktori kao što su pol, migracija i urbanicitet uticali su na incidencu shizofrenije u smislu da je bila 1,4 puta češća kod osoba muškog pola, da je odnos migrantskog statusa i starosedelaca bio 4,6:1, dok je u urabanim naseljima incidenca iznosila 19,0% a u ruralnim naseljima 13,3% na 10.000 stanovnika. Interesantno, naredno značajno istraživanje koje je posmatralo širi spektar psihotičnih poremećaja pokazalo je razlike u prevalenci u zavisnosti da li se posmatra spektar psihotičnih poremećaja ili individualne dijagnoze prema *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM IV) kriterijumima (Perala i sar., 2007). Perala i saradnici su pokazali da prevalenca psihotičnih poremećaja tokom života iznosi između 3,06 – 3,48%, a da su pojedinačne prevalence prema dijagnozama koje uključuju psihozu kao sindrom sledeće: 0,87% shizofrenija, 0,32% shizoafektivni poremećaj, 0,07% shizofreniformni poremećaj, 0,18% poremećaj sa sumanutošću, 0,24% bipolarni poremećaj, 0,35% depresija sa psihotičnim simptomima, 0,42% psihotični poremećaj indukovani psihoaktivnim supstancama i 0,21% psihotični poremećaj u drugim medicinskim stanjima.

Epidemiološki studije su takođe ukazale da je zastupljenost subkliničkih psihotičnih simptoma u opštoj populaciji oko 7%, a dalja prospektivna praćenja su pokazala da su kod oko 80% ispitanika subklinički psihotični simptomi tranzitnog karaktera, kod oko 20% ispitanika su perzistentni, dok se kod oko 7% razvijaju psihotični poremećaji sa godišnjom incidencom manjom od 1% (Linscott i sar., 2013).

### **1.1.3. Etiopatogeneza**

#### **1.1.3.1. Dopaminska hipoteza**

Dopaminska hipoteza je jedna od vodećih hipoteza etiopatogeneze shizofrenije poslednjih 40 godina (Meltzer i sar., 1976; Howes i sar., 2012). Osnovi ove hipoteze formirani su na osnovu dve grupe dokaza. Prva grupa dokaza odnosi se na kliničke studije koje su pokazale da agonisti dopamina dovode do pojave psihotičnih simptoma kod zdravih, dok kod pacijenta pogoršavaju psihotičnu simptomatologiju (Connell, 1957; Angrist i Gershon, 1970). Druga grupa dokaza pokazala je da antipsihotici imaju antagonistički mehanizam dejstva na dopamin (Carlsson i Lindqvist, 1963). Takođe, utvrđeno je da se aktivnost delovanja antipsihotika ostvaruje preko dopaminskog receptora D2 (Seeman i Lee, 1975), dok su postmortem studije ukazale na elevaciju nivoa dopamina kod pacijenata, sa posebnom lokalizacijom u mezolimbickom sistemu (Lee i Seeman, 1980).

Razvojem dijagnostičkih tehnologija a posebno pozitronske emisije tomografije (PET) omogućeno je da se ispita nivo dopamina u mozgu *in vivo* kod pacijenata. PET studije hroničnih pacijenta i *drug-naïve* pacijenta sa prvom epizodom bolesti nisu pokazale poremećaj metabolizma dopamina u limbickom striatumu (Zubieta i sar., 2001; Chen i sar., 2013). Međutim, skorašnja meta-analitička studija ukazala je da ipak postoji specifična elevacija, pre svega presinaptičkog dopamina u mezolimbickom sistemu (Howes i sar., 2012). S druge strane, pokazana je dopaminergička hipofunkcija u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu (DLPFC), za koju se pretpostavlja da je vezana za negativne i kognitivne simptome u psihozi (Weinberger i sar., 1992). U skladu sa datom hipotezom je i istraživanje Slifstein i saradnika koji su pokazali da davanje

amfetamina pacijentima sa shizofrenijom utiče na smanjenje dopamina u DLPFC i pogoršanje radne memorije (Slifstein i sar., 2015).

Podaci iz literature govore da je poremećaj aktivnosti dopamina prisutan i kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu. Prvo istraživanje sinteze dopamina kod UHR grupe ispitanika pokazalo je povišenu sintezu u odnosu na kontrole, kao i da subklinički psihotični simptomi pozitivno koreliraju sa presinaptičkim nivoom dopamina (Howes i sar., 2009). Ovi rezultati su replikovani, a takođe je ustanovljeno da su nalazi povišene sinteze dopamina specifični za UHR ispitanike koji se tokom dve godine praćenja konvertuju u psihozu (Howes i sar., 2011a). Posebno su interesantni podaci istraživanja koje je pratilo UHR ispitanike koji su konvertovali u psihozu i koja je pokazala da su, nakon dvanaest meseci praćenja, kod njih prisutne povišene vrednosti dopamina specifično u sensorimotornom regionu striatuma (Howes i sar., 2011b). Zaključak studija Howes i saradnika jeste da je disregulacija sinteze dopamine prisutna u prodromu bolesti i da se pogoršava tokom prve epizode psihoze. Ipak, s obzirom na nekonzistentne podatke kod hroničnih i *drug-naïve* pacijenta (Howes i sar., 2012; Chen i sar., 2013) moguće je da disfunkcija dopaminergičke neurotransmisije, kao potencijalno objašnjenje etiopatogeneze psihoza, priutna kod određene grupe (subgrupe) pacijenta sa psihotičnim poremećajem što je i u skladu sa pretpostavkom da je etiologija psihoza heterogena.

### **1.1.3.2. Glutamatergička hipoteza**

Prva studija koja je ukazala na disregulaciju glutamatergičkog sistema objavljena je 1980. godine kada je pokazano da pacijenti sa shizofrenijom imaju niži nivo glutamata u likvoru u odnosu na kontrole (Kim i sar., 1980). Naredna studija na zdravoj populaciji pokazala je da je poremećaj aktivnosti glutamata i indukcija psihotične simptomatologije vezana za hipofunkciju N-metil D-aspartat (NMDA) receptora (Krystal i sar., 1994). Krystal i saradnici su davanjem subanestetičkih doza ketamina, antagoniste NMDA receptora, izazvali kratkotrajne psihotične simptome i kognitivna oštećena kod zdravih ispitanika. Njihova fundamentalna opservacija postavila je osnove glutamatergičke hipoteze shizofrenije definisane kao hipofunkcija NMDA receptora.

Postmortem studije su dalje potvrdile date nalaze ukazujući na smanjen broj subjedinice 1 NMDA receptora (NMDAR1) u frontalnom (Sokolov i sar., 1998) i temporalnom korteksu (Humphries i sar., 1996) pacijenta sa shizofrenijom. S obzirom da su pokušaji u replikaciji ovih nalaza bili nekonzistentni (McCullumsmith i sar., 2012), ustanovljeno je da promene nisu vezane za subjedinicu 1 (NMDAR1) već da promene na unutarćelijskom signalnom putu utiču na hipofunkciju NMDA receptora (Funk i sar., 2012). U prilog rezultatima disregulacije NMDAR na molekularnom nivou govori i najveće do sada genetičko istraživanje shizofrenije koje je pokazalo da rizične genske varijante uključene u glutamatergičku neurotransmisiju imaju značajan uticaj na rizik od shizofrenije (Ripke i sar., 2014).

Glutamatergička hipoteza je mnogo puta tokom godina modifikovana i razvijana pogotovu uključivanjem i drugih receptora čiji je mehanizam dejstva vezan za glutamat. Ipak, teorija o disfunkciji NMDA receptora i dalje ima vodeće mesto u glutamatergičkoj etiologiji psihotičnih poremećaja (Howes i sar., 2015).

### **1.1.3.3. Neurorazvojna hipoteza**

Tri ključne linije dokaza su postavile 1987. godine hipotezu o neurorazvojnoj etiopatogenezi shizofrenije (Murray i Lewis, 1987; Weinberger, 1987): (1) povezanost između prenatalnih i perinatalnih oštećenja i razvoja shizofrenije u kasnijem dobu; (2) prisustvo mekih neuroloških znaka, kao markera za neurorazvojni poremećaj, kod pacijenta sa shizofrenijom; (3) strukturalne promene u mozgu na početku bolesti ali bez dalje progresije deficita moždanog parenhima kao potencijalnog znaka neurodegenerativne bolesti. Brojne studije su kasnije pokazale da obstetričke komplikacije kao što su hipoksija, mala telesna težina na rođenju, i perinatalne infekcije predstavljaju faktore rizika za shizofreniju, čime su podržale neurorazvojnu hipotezu bolesti (Cannon i sar., 2002; Brown i Derkits, 2010). Takođe, savremene neuroimidžing studije su potvrdile strukturalne promene u mozgu kod pacijenta sa shizofrenijom (Ellison-Wright i sra., 2008; Bose i sar., 2009), a istraživanja UHR grupe ispitanika i longitudinalne studije praćenja pacijenta sa psihozom ukazuju da alteracije moždanog parenhima postoje pre početka bolesti (Lawrie i sar., 2001; Pantelis i sar., 2003). Posebno

su naglašene promene u dorzolateralnom korteksu, a njihov uticaj se smatra značajnim u periodu adolescencije, kada dolazi do normalne maturacije mozga, zbog čega dati deficiti mogu dovesti do subkortikalne dezinhibicije (Weinberger, 1987). Jedna od manifestacija subkortikalne dezinhibicije jeste dopaminergička disregulacija koja se smatra glavnim uzročnikom nastanka psihotične simptomatologije. Dakle, neurorazvojna hipoteza pretpostavlja da rane lezije moždanog parenhima utiču na proces normalne maturacije mozga u adolescenciji, i vode ka poremećaju dopaminskog sistema i početku psihoze (Howes i Murray, 2013).

#### **1.1.3.4. Neurodegenerativna hipoteza**

Najstariji naziv za shizofreniju “*dementia praecox*” dao je Krepelin koji je prvi sugerisao da je u pitanju neurodegenerativna bolest (Kraepelin, 1919). Neurodegenerativna hipoteza smatra da je shizofrenija hronična i progresivna bolest nervnog sistema, koja vodi ka deterioraciji kognitivnih funkcija i ličnosti (Woods, 1998). U prilog ovoj hipotezi govore prospektivne studije koje su analizirale morfološke promene mozga tokom trajanja bolesti (DeLisi i sar., 1995; DeLisi i sar., 1997; Ho i sar., 2003). DeLisi i saradnici su pokazali da postoji progresivna kortikalna atrofija u vidu uvećanja komora tokom trajanja bolesti, dok su Ho i saradnici tokom trogodišnjeg praćenja pacijenata utvrdili povezanost uvećanja lateralnih komora i frontalne atrofije sa lošijim tokom bolesti, u smislu težih kognitivnih oštećenja i perzistirajućih negativnih simptoma shizofrenije. Takođe, smanjenje sive mase temporalnog režnja mozga je povezano sa perzistentnom halucinatornom simptomatologijom tokom petogodišnjeg praćenja pacijenta sa shizofrenijom (Milević i sar., 2003). S druge strane, desetogodišnja studija praćenja pacijenta sa prvom epizodom shizofrenije nije pokazala progresivno uvećanje komora niti povezanost sa lošijom prognozom bolesti (DeLisi i sar., 2004), naglašavajući da nekonzistentnost nalaza govori o tome da je reč o kompleksnom i etiološki heterogenoj grupi psihotičnih poremećaja. Međutim, još jedan od faktora koji bi govorio u prilog neurodegenerativne hipoteze jeste prisustvo glioze u postmortem studijama pacijenata, kao jednog od indikatora neurodegeneracije. Iako su rezultati postmortem studija prilično nekonzistentni, skorašnja sistematična revijalna studija je pokazala da različite vrste glioze, kao što su astrocitoza i mikrogliozna, jesu viđene kod

pacijenta, sugerišući o neurodegenrativnoj etiologiji bolesti ali i da interpretacija datih rezultata treba biti oprezna zbog velikog uticaja godina starosti na sam mehanizam glioze (Schnieder i sar., 2011).

## **1.2. Faktori rizika za nastanak psihotičnih poremećaja**

Više decenija unazad velike epidemiološke studije (porodične, blizanačke i adopcijske) su dale nedvosmislene dokaze o visokoj naslednosti psihoze kojom se objašnjava dominantan uticaj gena na fenotip bolesti (Kendler i Diehl, 1993; Kety i sar., 1994). Fundamentalna meta-analiza blizanačkih studija u shizofreniji je pokazala da naslednost iznosi oko 81%, dok sredinski uticaj na nastanak shizofrenije iznosi oko 11% (Sullivan i sar., 2003). Međutim, iako je naslednost među najvišima u psihijatriji, velika heterogenost i kompleksnost fenotipa psihotičnih poremećaja otežava indentifikovanje faktora rizika, zbog čega jasan uticaj gena, sredine kao i njihove interakcije još uvek nije poznat. U ovom poglavlju biće navedena najznačajnija istraživanja na polju genetičkih i psihosocijalnih faktora rizika za razvoja psihotičnog poremećaja.

### ***1.2.1. Biološki faktori rizika: genska predispozicija***

Rezultati populacione studija shizofrenije, koja je sprovedena na više od dva miliona ispitanika u Švedskoj, pokazala je koliko iznosi rizik za razvoj bolesti u zavisnosti od zastupljenosti shizofrenije kod članova porodice (Slika 1) (Lichtenstein i sar., 2009). Prema datom istraživanju, kod monozigotih blizanaca rizik za nastanak bolesti ukoliko je jedan blizanac oboleo iznosi između 41-65%, za dizigotne blizance oko 28%, zatim ukoliko su oba roditelja obolela 27-46%, a ukoliko je jedan roditelj oboleo ili rođeni brat/sestra boluje od shizofrenije rizik se kreće između 7-13%. Dakle, ono što je sasvim sigurno postignuto epidemiološkim studijama jeste nesumnjiv uticaj genske predispozicije, ali i da bolest ne podleže Mendelovom zakonu nasleđivanja gde jedan gen (mutacija) može da dovode do nastanka bolesti, već je u pitanju poligenska osnova psihotičnih poremećaja.



**Slika 1.** Rizik za razvoj shizofrenije u zavisnosti od stepena srodstva sa obolelom osobom; Izvor: Lichtenstein i sar., 2009.

Savremena genetička istraživanja psihoza podrazumevaju dva osnovna pravca: *studije gena kandidata*—ispitivanje uticaja gena sa početnom hipotezom o etiologiji bolesti; i *genomske studije asocijacije* – ispitivanje celokupnog genoma pacijenta u odnosu na zdrave kontrole bez početne hipoteze o etiologiji bolesti. Takođe, u sklopu studija gena kandidata i nepobitnom uticaju sredine na početak bolesti, sve se više govori o studijama interakcije gena kandidata i sredinskih faktora, takozvanim *Gene x Environment (GxE)* studijama. U daljem tekstu biće navedeni glavni rezultati ovakvih metodoloških pristupa u genetici psihotičnih poremećaja.

### 1.2.1.1. Studije gena kandidata

Pre početka genomske ere i razvoja molekularnih tehnika za ispitivanja celog genoma, studije gena kandidata su bile vodeći pravac u istraživanju psihoza. Zaključno sa 2009. godinom u bazi podataka gena kandidata našlo se oko 700 gena sa jednim ili više polimorfizama ispitivanih za uticaj na shizofreniju (Allen i sar., 2008). U početku su uglavnom ispitivani geni čiji su produkti imali ulogu u mehanizmu dejstva antipsihotika kao što su geni za dopaminski receptor (DRD2-DRD4), dopaminski transporter (SLC6A3), serotoninški receptor (5HTR2A), i enzim katehol-O-metiltransferaza (COMT) uključen u razgradnju dopamina (Farrell i sar., 2015). Kasnije se interesovanje proširilo na različite genske varijante čija se uloga razmatrala u etiopatogenetskim mehanizmima, kao i geni koji su dobijeni lociranjem mesta u hromozomu preko studija vezanih gena tzv. *linkage* studija. Studije vezanih gena su se zasnivale na principu naslednosti i ispitivale su efekat vezanih gena odnosno kosegregacije dva ili više genska markera u regionu hromozoma koja se prenose unutar porodica sa obolelim članom. Datim analizama svoje mesto u eri gena kandidata su dobili brojni geni kao što su BDNF, DISC1, NRG1, DTNBP, DAO, DAOA, NOTCH4, CHRNA7 i TCF4 (Farrell i sar., 2015). Navedeni geni su predstavljeni u tabeli 1. U literaturi su se studije gena kandidata pokazale veoma nekonzistentnim, sa velikim brojem kako pozitivnih tako i negativnih istraživanja. Skorašnji rad na temu gena kandidata u post-genomskoj eri sugerisao je da ne postoji dovoljno statistički opravdanih dokaza o istinskom značaju ovih gena u etiologiji psihoza (Farrell i sar., 2015). Međutim, različiti stavovi *pro* i *cons* istraživanja gena kandidata još uvek je vrlo aktuelan u naučnom svetu.



**Tabela 1.** Istrorijski najznačajni geni kandidati u psihotičnim poremećajima

<b>Gen</b>	<b>Produkt</b>	<b>Hipoteza</b>
<b>DRD2– DRD4</b>	Dopaminski recetori 2, 3 i 4	Dopaminska hipoteza Anipsihotični mehanizam dejstva
<b>COMT</b>	Enzim katehol-O- metiltransferaza	Dopaminska hipoteza
<b>BDNF</b>	Neurotrofni moždani faktor	Neurodegenerativna hipoteza
<b>DAO DAOA</b>	D-aminokiselina oksidaza Aktivator D-aminokiseline oksidaze	Glutamatergička hipoteza
<b>SLC6A3</b>	Dopaminski transporter	Dopaminska hipoteza
<b>5HTR2A</b>	Serotoninski receptor 2A	Antipsihotični mehanizam dejstva
<b>DISC1</b>	<i>Disrupted in Schizophrenia 1</i> protein	Mutacija (translokacija) na hromozomu 1 uočena u porodici sa više obolelih
<b>NRG1</b>	Neuroregulin 1 protein	<i>Linkage</i> studija
<b>DTNBP1</b>	Distrobrevin vezujući protein 1	<i>Linkage</i> studija
<b>NOTCH4</b>	<i>Neurogenic locus notch homolog 4</i> protein	<i>Linkage</i> studija
<b>TCF4</b>	Faktor nekroze tumora 4	<i>Linkage</i> studija

Izvor: Farrell i sar., 2015.

### 1.2.1.2. Genomske studije asocijacija (GWAS)

Projekat analize ljudskog genoma *Human Genome Project* trajao je više od decenije i prvi inicijalni podaci objavljeni su 2001. godine od kada se smatra da počinje post-genomska era medicine (Lander i sar., 2001). Osnovna metodologija genetičkih istraživanja u novoj eri jesu genomske studije asocijacija (*Genome Wide Association Studies – GWAS*) gde se najviše primenjuje analiza razlika u frekvenci genotipa i alela čestih i retkih genskih varijanti između kontrola i bolesnih, kao i odnos šansi za nastanak bolesti. Takođe, moguće je sa velikom preciznošću detektovati mutacije u genomu kao što su veće delecije i duplikacije (*Copy Number Variants - CNV*), kao i manje insercije i delecije (*Indels*). Statistička značajnost u GWAS iznosi  $p < 5 \times 10^{-8}$ , zbog velikog broj multiplih testiranja, a takođe je uvedena nova vrednost tzv. poligeniski rizični skor (*Polygenic Risk Score – PRS*) koji predstavlja kumulativni uticaj pojedinačnih genskih varijanti koji su dostigle GWAS značajnost (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009).

Genomske studije asocijacije su postale zlatni standard u istraživanju kompleksnih poligeniskih naslednih bolesti kao što su psihotični poremećaji. Prva GWAS u shizofreniji objavljena je 2006. godine na oko 300 pacijenta i kontrola, i rezultati date studije ukazali su na samo jedan signifikantan lokus u genu *PLXNA2*. Naredne dve GWAS nisu replikovale dati rezultat već su dobile svaka po jedan značajan gen (*CSF2RA* i *ZNF804A*) (O'Donovan i sar., 2008). Prva meta-analiza ove tri studije objavljena je 2009. godine i ukazala je na genomski signifikantne asocijacije između shizofrenije i regiona u hromozomu 6.21 gde su locirani geni za glavni kompleks tkivne podudarnosti (*Major Histocompatibility Complex – MHC*), među kojima je gen za transkripcioni faktor 4 (*TCF4*) i protein *NOTCH4* (*NOTCH4*), koji su prethodno pokazani značajnim u studijama gena kandidata. MHC lokus predstavlja kompleks od oko 7,6 miliona baznih parova (7,6Mbp) koji čine oko 400 gena uključenih prevashodno u imuni odgovor. Dato otkriće podržava teoriju o mogućoj autoimunoj etiopatogenezi shizofrenije. Međutim, u MHC kompleksu su geni (imuni i neimuni) visoko vezani i zajedno se nasleđuju (nalaze se u istom haplotipu) što otežava utvrđivanje gena “odgovornog” za bolest. Svakako, ovo jesu bili prvi značajniji rezultati objavljeni u post-genomskoj eri. U periodu od 2009. do 2014. godine sproveden je veliki broj GWAS u shizofreniji među kojima je najznačajnija prva GWAS objavljena od strane psihijatrijskog genetičkog konzorcijuma (*Psychiatric Genetics Consortium – PGC*) (Schizophrenia

Psychiatric GWAS Consortium, 2011). Studija je sprovedena na oko 20.000 pacijenta i kontrola i otkrila je pet novih rizičnih genskih varijanti u genomu (MIR137, CACNA1C, ANK3, ITIH3, ITIH4 i PCGEM1), pored gena u MHC lokusu koji su ponovo postigli statističku značajnost GWAS. Poslednje i do sada najveće istraživanje GWAS shizofrenije objavljeno je 2014. godine od strane PGC tzv. PGC2 studija, i uključilo je 36.989 pacijenta i 113.075 kontrola (Ripke i sar., 2014). Ripke i saradnici otkrili su 83 nove genske varijante od ukupno 108 identifikovanih rizičnih gena u shizofreniji, uključujući i biološke puteve u kojima dati geni učestvuju. U tabeli 2 su predstavljeni glavni otkriveni geni i njihovi biološki putevi. Istraživanje PGC2 ponovo je pokazalo nedvosmilenu ulogu MHC regiona kao “najjači signal” u statističkoj obradi GWAS. Glavni dokaz da su rezultati ove studije tačni jeste da je prvi put u GWAS-eri shizofrenije DRD2 gen dostigao statističku značajnost, što se uklapa u osnovnu dopaminsku hipotezu shizofrenije. Takođe, geni uključeni u regulaciju postsinaptičke membrane glutamatergičke sinapse i njene uloge u neuralnom plasticitetu su takođe pokazani značajnim, i govore u prilog glutamatergičke hipoteze. Međutim, iako su rezultati u skladu sa pretpostavkama o etiologiji shizofrenije, ova studija ipak nije opravdala očekivanja naučne javnosti. Osnovni razlog jeste što se veoma mali genetički udeo bolesti ovim istraživanjem objasnio. Naime, odnos šansi rizičnih genskih varijanti se kreće između 1,1 do 1,3 što govori o njihovom malom pojedinačnom udelu u bolesti. Zatim, i kada se odredi PRS (kumulativni efekat rizičnih gena) on objašnjava svega oko 9% varijanse fenotipa. Čak i kada se uključe efekti većih i manjih mutacija u genomu (CNV, indels) genetičkim udelom se objašnjava svega oko 25% varijanse fenotipa. Dakle, to je mnogo manje od očekivanih 81%. Zbog toga je izraz “nedostajuća” ili “izgubljena” naslednost (“*missing heritability*”) dobio svoje mesto u genetičkim istraživanjima shizofrenije kao osnovno pitanje zbog koga GWAS nisu opravdale očekivanja javnosti. Jedan od mogućih razloga izostanka objašnjenja naslednosti leži u metodološkom ograničenju koje potiče od kategorijalnog pristupa ispitanicima (bolestan/zdrav,) kada se zna da psihoza ima kontinualnu distribuciju u populaciji, zatim etiološka heterogenost bolesti, kao i značajn uticaj sredinskih faktora na etiologiju poremećaja koji su u GWAS zanemareni. Dakle, kao i za studije gena kandidata, velike polemike i dalje traju oko aktuelne primene GWAS istraživanja. Smatra se da je budućnost u detaljnom ispitivanju fenotipa kako bi se heterogenost uzorka smanjila, odnosno da će “*phenomics*” (istraživanja fenotipa) imati presudan uticaj na rezultate “*genomics*”-a (ispitivanja genoma).

**Tabela 2.** Najznačajniji rezultati najveće do sada GWAS u shizofreniji: geni i njihovi biološki putevi

<b>Gen/lokus</b>	<b>Biološki putevi</b>
<b>MHC lokus</b>	Autoimuna regulacija
<b>DRD2</b>	Dopaminergička neurotransmisija
<b>GRIN2A, GRIA1, GRM3</b>	Glutamatergička neurotransmisija
<b>CACNA1C, CACNAB2, NRG1</b>	Voltažno-zavisni kalcijumski kanali
<b>KCTD13, NLGN4X</b>	Formiranje citoskeleta ( <i>ARC complex</i> )
<b>FXR1, SATB2, BCL11B</b>	Neurorazvojni set ( <i>FMRP complex</i> )
<b>MIR137</b>	Post-transkripciona regulacija ( <i>micro RNA</i> )

Izvor: Ripke i sar., 2014.

### 1.2.1.3. Studije interakcije gena i sredinskih faktora (GxE studije)

Uzimajući u obzir zajednički uticaj genetičkih i psihosocijalnih faktora kao i “nedostajuće” naslednosti, studije interakcije gena i sredinskih riziko-faktora zauzimaju posebno mesto u genetičkim istraživanjima (Iyegbe i sar., 2014). Geni koji se ispituju u ovim studijama su uglavnom geni kod kojih je u njihovom biološkom putu pokazan uticaj stresa na nastanak psihoze, a to su posebno geni uključeni u dopaminsku neurotransmisiju i regulaciju aktivnosti HPA osovine (Howe i sar., 2017). U tabeli 3 predstavljeni su najvažniji geni u ovoj oblasti. Rezultati GxE studija naglašavaju dualno dejstvo sredine i biologije na razvoj bolesti, i ističu neophodnost njihovog zajedničko sagledavanja u cilju razotkivanja kompleksne etiopatogeneze psihotičnih poremećaja. Naredni korak u istraživanjima jesu GxE studije ali primenom GWAS, i one se nazivaju GWEIS (*Genome-Wide Environment Interaction Study*) (Iyegbe i sar., 2014).

**Tabela 3.** Najznačajniji geni kandidati GxE studija u psihozi

<b>Gen</b>	<b>Sredinski faktor</b>	<b>Ishod</b>	<b>Referenca</b>
<b>COMT</b>	Kanabis	Psihotični poremećaj	Caspi i sar., 2005
	Kanabis	Subklinička psihotična iskustva	Henquet i sar., 2009
	Socijalni stres	Subklinička psihotična iskustva	Collip i sar. 2008
<b>AKT1</b>	Kanabis	Psihotični poremećaj	Di Forti i sar., 2012
<b>BDNF</b>	Obstretičke komplikacije	Psihotični poremećaj	Nicodemus i sar., 2008
	Trauma u detinjstvu	Subklinička psihotična iskustva	Alemaný i sar., 2011
<b>FKBP5</b>	Trauma u detinjstvu	Psihotični poremećaj	Collip i sar., 2013
	Trauma u detinjstvu	Subklinička psihotična iskustva	Alemaný i sar., 2016

Izvor: Iyegbe i sar., 2014; Daskalakis i Binder, 2015.

## **1.2.2. Psihosocijalni faktori rizika**

### **1.2.2.1. Trauma u detinjstvu**

Tokom poslednje decenije trauma u detinjstvu se smatra jednim od najznačajnih sredinskih rizičnih faktora za razvoj psihotičnog poremećaja. U traumatske događaje u detinjstvu spadaju psihičko i fizičko zlostavljanje i zanemarivanje, seksualno zlostavljanje, smrt roditelja, razvod roditelja, vršnjačko nasilje, kao i siromaštvo. Meta-analićka studija je pokazala da osobe koje su bile izložene traumi u ranom životnom dobu imaju skoro tri puta veću šansu za razvoj psihotičnog poremećaja u odnosu na one koje nisu doživjele traumu, a procenjuje se da se dati rizik odnosi na oko 33% opšte

populacije (Varese i sar., 2012). Zanimljivo je da pacijenti prijavljuju značajno više traume u odnosu na prvostepene srodnike, dok između prvostepeni srodnika i kontrola nema statistički značajne razlike (Heins i sar., 2011). Istraživanja su takođe ispitivala koji tip traume najviše doprinosi razvoju psihoze. Tako su neki rezultati studija pokazali najveći uticaj fizičkog zlostavljanja (Spence i sar., 2006; Bonoldi i sar., 2013), dok su druge studije pokazale da je emocionalno zlostavljanje najprevalentniji tip traume kod osoba sa psihotičnim poremećajem (Duhig i sar., 2015). S druge strane, od svih tipova traume u detinjstvu pokazano je da je seksualno zlostavljanje povezano sa shizotipalnim poremećajem (Afifi i sar., 2011), kao i da je to jedini tip traume koji utiče na razvoj psihotičnog poremećaja kod UHR grupe ispitanika (Bechdolf i sar., 2010; Thompson i sar., 2014). Međutim, ovakvi nekonzistentni rezultati govore u prilog činjenici da traumu u detinjstvu treba posmatrati kao kumulativni efekat različitih stresnih događaja (Shevlin i sar., 2008). Shevlin i saradnici su pokazali, analizirajući dva velika uzorka nacionalnih registara pacijenata, da sa povećanjem broja traumatskih iskustava u životu raste proporcionalno rizik za psihotične poremećaje. U skladu sa datim nalazima su i rezultati skorašnje meta-analitičke studije koje nisu pokazale da određeni tip traume nosi veći rizik za kasniji razvoj psihotičnog poremećaja (Varese i sar., 2012), kao i da svaka vrsta traume u detinjstvu utiče na perzistentnost psihotičnih simptoma kod UHR grupe ispitanika i pacijenta sa dijagnostikovanom psihotičnim poremećajem (Trotta i sar., 2015).

Pored ispitivanja direktnog uticaja na bolest, brojna istraživanja su se usmerila na ispitivanje određenog tipa traume i simptoma psihoze. Rezultati studija pokazali su povezanost pozitivnih simptoma sa psihičkim ili emocionalnim zanemarivanjem (van Dam i sar., 2014; Duhig i sar., 2015), dok je druga grupa istraživača istakla isključivo povezanost fizičkog i seksualnog zlostavljanja sa pozitivnim simptomima kod pacijenta sa prvom epizodom psihotičnog poremećaja (Ajnakina i sar., 2016). Efekti različitih tipova traume na negativne i dezorganizovane simptome uglavnom nisu utvrđeni (Heins i sar., 2011; Duhig i sra., 2015; Ajnakina i sar., 2016). Istraživajući uticaj traume u detinjstvu na simptomatologiju tokom vremena, longitudinalne studije nisu pokazale uticaj traume na pogoršanje psihotične patologije tokom trogodišnjeg praćenja (van Dam i sar., 2014). Slične rezultate su dobili Kraan i saradnici koji su potvrdili uticaj traume na psihotična iskustva kod UHR grupe ispitanika ali bez daljeg negativnog efekta na pogoršanje simptomatologije nakon godinu dana praćenja (Kraan i sar., 2015). Međutim,

treba naglasiti da traumatizacija u detinjstvu može da utiče na terapo-rezistentnost kako pozitivnih simptoma (Hassan i De Luca, 2015), tako i opšteg slabijeg odgovora na terapiju (Misiak i Frydecka, 2016). Takođe, trauma u detinjstvu utiče i na kognitivna oštećenja pacijenta sa psihotičnim poremećajem (Schenkel i sar., 2005).

Veliki broj navedenih studija preseka, prospektivnih i meta-analitičkih studija nedvosmisleno potvrđuje jasnu povezanost traume u detinjstvu i psihotičnih poremećaja, međutim neurobiološki mehanizama kojim bi se objasnila njihova veza idalje je nedovoljno poznata. Jedna od najprihvaćenijih hipoteza jeste teorija o neurobiološkoj osnovi povišene senzitivnosti na stres kod pacijenta sa psihotičnim poremećajem u koju je uključena hipotalamo-hipofizno-adrenalna (HPA) osovina (Van Winkel i sar., 2008). Data postavka se slaže sa modelom stres-vulnerabilnosti odnosno dijateza-stres modelom psihotičnog poremećaja (Walker i Diforio, 1997) o kome će kasnije biti više reči.

#### **1.2.2.2. Neuroticizam**

Neuroticizam je jedna od osnovnih dimenzija ličnosti, odnosno crta ličnosti, koja determiniše različite oblike manifestnog ponašanja osobe. Naime, Hans Ajzenk je postavio temelje eksperimentalne psihologije ličnosti kada je serijom faktorskih analiza utvrdio da tri bazične dimenzije opisuju ličnost: neuroticizam, ekstroverzija i psihotičizam (Eysenck i Eysenck, 1975). Daljim radom u oblasti faktorskih teorija ličnosti, Costa i McCrae stvaraju petofaktorski model u kome potvrđuju da su neuroticizam i ekstroverzija osnovne dimenzije ličnosti, a njima dodaju još tri dimenzije: saradljivost, otvorenost i savesnost (McCrae i Costa, 1987). Prema tome, neuroticizam se smatra jednim od najstabilnijih konstrukata ličnosti a njegova definicija, odnosno fenotip koji opisuje, jesu osobe koje imaju sklonost da doživljavaju intenzivnije negativne emocije, posebno u stresogenim okolnostima, kao što su tuga, nervoza, bes, razdražljivost, preosetljivost, zabrinutost i osećanje krivice (Eysenck i Eysenck, 1975).

Zbog odlika povišene senzitivnosti odnosno vulnerabilnosti na stresogene događaje, neuroticizam se u psihijatriji smatra jedinstvenim prediktorom različitih psihopatoloških ispoljavanja, zbog čega je uključen u istraživanja etioloških mehanizma psihijatrijskih bolesti među kojima su i psihotični poremećaji. Prva istraživanja crta

ličnosti i shizofrenije pokazala su da pacijenti imaju visok neuroticizam (Berenbaum i Fujita, 1994), međutim takav rezultat nije objasnio da li je to posledica same bolesti ili neuroticizam predstavlja premorbidnu dimenziju ličnosti koja utiče na podložnost za bolest. Odgovor na dato pitanje dala je revolucionarna longitudinalna studija van Osa i Džounsa koja je pratila oko 5,500 ispitanika nacionalne kohorte Velike Britanije (van Osa i Jones, 2001). Istraživanje je prikupljalo podatke od šesnaeste do četrdeset i treće godine ispitanika među kojima su bile crte ličnosti i psihijatrijske bolesti tokom vremena praćenja. Rezultati studije su pokazali da visok neuroticizam u pubertetu skoro tri puta povećava rizik za shizofreniju kasnije u životu. Zanimljivo je da na rezultate nisu uticali afektivni simptomi tokom života, što je sugerisalo da neuroticizam predstavlja nezavisan prediktivni riziko-faktor za shizofreniju. Više studija replikovalo je rezultate studije van Osa i Džounsa, i potvrdile su da je visok neuroticizma prediktor razvoja psihoze (Goodwin i sar., 2003; Dinzeo i Docherty; 2007; Lönnqvist i sar., 2009). Takođe, podaci iz literature govore o uticaju neuroticizma na težinu psihotične simptomatologije, osećanje emocionalne nelagodnosti i izbegavajućeg stila ponašanja pacijenta sa psihozom (Lysaker i sar., 2003; Lysaker i sar., 2004; Gurrera i sar., 2014). Pored teže kliničke slike, neuroticizam je medijator odnosno faktor koji objašnjava povezanost traumatskih iskustava i slabijeg kvalitet života pacijenta sa psihotičnim poremećajem (Boyette i sar., 2014).

Biološka osnova neuroticizma i dalje nije poznata iako se dosta govori o genskom uticaju kao i poremećaju aktivnosti HPA osovine (Ormel i sar., 2013). U prilog ovih zapažanja govore rezultati povišenog neuroticizma kod prvostepenih srodnika pacijenta sa shizofrenijom (Maier i sar., 1994). Takođe, blizanačka studija je pokazala gensku povezanost između neuroticizma i pozitivnih simptoma na skali shizotipije kao što su perceptivne i ideacijske distorzije (Macare i sar., 2012). Pokazano je da na jaku povezanost neuroticizma i psihotičnih iskustava utiče nasledna predispozicija za psihozu (Boyette i sar., 2013). Boyette i saradnici su potvrdili da je neuroticizam prediktor psihotičnih simptoma, ali da jačina njegovog uticaja raste od zdravih kontrola ka prvostepenim srodnicima i da je najjači uticaj neuroticizma na psihotična iskustva u grupi pacijenata. Na osnovu datih rezultata oni su zaključili da veza neuroticizma i psihotičnih simptoma ima naslednu osnovu. Dalje, s obzirom da je neuroticizam mera vulnerabilnosti na stres, rezultati istraživanja su pokazali poremećaj aktivnosti HPA osovine kod



pacijenata. Studije na prvostepenim srođnicima i UHR grupi ispitanika su pokazale da i kod njih postoji poremećaj aktivnosti HPA osovine nakon doživljenog stresa (Aiello i sar., 2013). Dakle, viši nivo neuroticizma vodi ka negativnim emocijama i većoj senzitivnosti na stresogene faktore što je upravo ono o čemu govori dijateza-stres model psihoze, a ponuđeni neurobiološki mehanizam jeste disregulacija HPA osovine. Uzimajući u obzir naslednu posvezanost neuroticizma i psihoze, moguće je da geni koji modulišu HPA osovinu kao potencijalni biološki mehanizam neuroticizma, posredno utiču i na razvoj psihotičnog poremećaja (Daskalakis i Binder, 2015).

### **1.2.2.3. Kanabis**

Zloupotreba kanabisa se smatra jednim od najznačajnijih riziko-faktora, a povezana je i sa adolescentnim periodom kada psihoza najčešće i počinje. Meta-analička studija koja je ispitivala objavljene rezultate u periodu od 1966. do 2004. godine pokazala je jasnu povezanost između zloupotrebe kanabisa u ranom životnom dobu i kasnijem razvoju spektra psihotičnih poremećaja (Semple i sar., 2005). Skorašnja longitudinalna studija koja je trajala 35 godina potvrdila je vezu između korišćenja kanabisa u životu i razvoja psihotičnog poremećaja (Manrique-Garcia i sar., 2012). Studija je pokazala da su oni koji su učestalo koristili kanabis u adolescenciji imali 3,7 puta veću šansu za nastanak shizofrenije, 2,2 puta veću šansu za razvoj kratkog psihotičnog poremećaja, dok je rizik za druge psihotične poremećaje bio oko 2 puta veći. Manrique-Garcia i saradnici su takođe potvrdili dozno-zavisni rizik za psihozu, odnosno da rizik za nastanak psihotičnog poremećaja zavisi od učestalosti korišćenja kanabisa. Zloupotreba kanabisa u adolescenciji utiče i na raniji početak psihoze, odnosno kanabis indukuje početak psihoze čak 2,7 godina ranije u odnosu na one koji nisu koristili (Donoghue i sar., 2014).

Veći deo literature takođe ukazuje i da je zloupotreba kanabisa, kao komorbiditet psihoze, povezana sa lošijim ishodom bolesti u smislu duže hospitalizacije, češćih recidiva osnovne bolesti, kao i terapijske nekomplijanse (Manrique-Garcia i sar., 2012). Takođe, u studiji trogodišnjeg praćenja pacijenta sa psihozom pokazano je da kontinuirana zloupotreba kanabisa utiče sa slabije opšte funkcionisanje, kao i na pogoršanje pozitivnih simptoma i povećanje simptoma depresije i anksioznosti (van der

Meer i sar., 2015). S druge strane, novija studija je pokazala pozitivan uticaj upotrebe kanabisa na kognitivne performanse pacijanta (Hanna i sar., 2016). Isto tako, određen broj istraživanja ukazale su da postoji efikasnost kanabidiola, čiste komponentne biljke kanbisa, u kognitivnim oštećenjima, zbog čega se danas razmatra njegovo korišćenje kao potencijalna nova supstanca za poboljšanje kognitivnih funkcija pacijenta sa shizofrenijom (Osborne i sar., 2017).

#### **1.2.2.4. Urbano okruženje**

Početakom '90-ih godina Lewis i saradnici su pokazali da je prevalenca shizofrenije veća u urbanim sredinama u odnosu na ruralna naselja (Lewis i sar., 1992). Nakon njihovog preliminarnog nalaza brojne studije su potvrdile da odrastanje u urbanim naseljima povećava rizik za nastanak psihotičnog poremećaja u kasnijem životnom dobu (Marcelis i sar., 1998; van Os i sar., 2004). Poseban značaj urbane sredine kao faktora rizika dala je studija koje je pokazala da veći nivo urbaniciteta (broj stanovnika, stambene zgrade, zelene površine i sl.) povećava rizik za kliničku i subkliničku psihotičnu simptomatologiju (van Os i sar., 2003). Takođe, velika studija koja je obuhvatila oko milion ispitanika opšte populacije iz Danske, replikovala je prethodne nalaze i potvrdila da odrastanje u urbanoj regiji ima veliki uticaj na razvoj psihotičnih poremećaja u kasnijem životnom dobu (van Os i sar., 2004). Jedno od mogućih objašnjenja ovako jake povezanosti jeste veća prevalentnost drugih rizičnih faktora (trauma, kanabis) za psihozu u urbanim naseljima u odnosu na ruralna mesta (van Os i sar., 2003).

#### **1.2.2.5. Migracija**

Interesovanje za istraživanje migracije kao mogućeg faktora rizika za psihotične poremećaje počelo je posredstvom studija koje su pokazale veću incidencu psihoze kod osoba afričkog porekla u Velikoj Britaniji i Holandiji (Sharpley i sar., 2001; Selten i sar., 2001). Cantor-Graae i Selten su u poznatoj meta-analitičkoj studiji po prvi put pokazali da druga generacija migranata ima 4,5 puta veću šansu za razvoj psihotičnog poremećaja, dok je kod prve generacija migranata rizik manji a odnos šanse iznosi 2,7:1 (Cantor-

Graae i Selten, 2015). Takođe, u datoj studiji je utvrđeno da se rizik povećava kod osoba koje migriraju iz zemalja u razvoju, kao i da etnička pripadnost odnosno pripadnosti crnoj rasi ima veći uticaj na nastanak psihoze kod migranata. Iako su autori meta-analičke studije objasnili da ovakva povezanost možda dolazi zbog selekcije osoba koje se odlučuju na migraciju, istraživanja nisu potvrdila datu hipotezu veću su ukazala na uticaj problema diskriminacije koji migranti doživljavaju u zemljama gde su započeli novi život (Veiling i sar., 2007).

### **1.3. Stres i psihotični poremećaji**

#### ***1.3.1. Dijateza-stres model psihoze***

Opšta definicija stresa jeste da je stres poremećaj homeostaze organizma zbog objektivnih ili subjektivnih činilaca koji narušavaju njegovo zdravo stanje (de Kloet i sar., 2005). Pre više od četiri decenije stres je počeo da se ističe kao jedan od mogućih rizikofaktora za nastanak psihotičnog poremećaja (Rosental, 1963; Zubin i Spring, 1977). Rosental je 1963. godine objavio studiju slučaja četvorki koje su sve razvile bolest iz psihotičnog spektra, a koje su imale gensku predispoziciju (prisustvo shizofrenije u porodici) i bile su izložene porodičnom nasilju (fizičkom zlostavljanju). On je prvi istakao značaj interakcije biološke predispozicije i traumatskih događaja na razvoj bolesti. Zubin i Spring su 1977. godine prvi postavili hipotezu da je sam doživljaj stresnih događaj važan za nastanak psihoze. Prema datoj hipotezi, endogena diateza ili vulnerabilnost na stres u interakciji sa egzogenim odnosno sredinskim nepovoljnim životnim događajima utiče na razvoj psihotičnog poremećaja (Zubin i Spring, 1977). Data hipoteza je dala osnov za model “stres-vulnerabilnosti” ili “dijateza-stres” model prema kome interakcija biološke senzitivnosti na stres i sredinskih stresogenih faktora predstavlja mehanizam nastanka psihoze (Nuechterlein i Dawson, 1984). U prilog ovom modelu govore brojne studije koje su ispitivale povezanost nepovoljnih životnih događaja kako sa početkom bolesti tako i sa uticajem na sam tok bolesti. Naime, istraživanja su pokazala da pacijenti prijavljuju

veći broj težih stresnih događaja (smrtni slučaj ili bolest člana porodice, fizički napad, invazivne operacije) neposredno pred sam početak bolesti (Lukoff i sar., 1984; Bebbington i sar., 1993; Raune i sar., 2009). Takođe, pokazano je da pacijenti imaju veću emocionalnu reakciju u vidu negativnog afekta na male dnevne stresne događaje u odnosu na zdrave kontrole (Myin-Germeys i sar., 2001). Uticaj psihosocijalnih faktora navedenih u prethodnom poglavlju takođe ističu ulogu stresa na psihozu i podržavaju dijateza-stres model psihotičnih poremećaja.

Postavljeno je pitanje kojim mehanizmom dejstvo stresora postaje deo neurobiološke osnove bolesti, a ključno mesto u daljim biološkim istraživanjima zauzela je HPA osovina, kao glavni sistem organizma odgovoran za odgovor na stres (Walker i Diforio, 1997). Takođe, značajnu biološku ulogu u dijateza-stres modelu ima dopamine, glavni neurotransmitter uključen u etiopatogenezu psihoze. Naime, studije na animalnim modelim pokazale su da stres indukuje povećanje dopamina u regijama mozga kao što je mezolimbčki sistem (Abercrombie i sar., 1989; Rouge-Pont i sar., 1993). Smatra se takođe da je kortizol glavni “okidač” povećanog oslobađanja dopamina, međutim jasan molekularni mehanizam ove veze još uvek nije poznat (Walker i sar., 2008). Takođe, rezultati istraživanja na ljudima ukazuju na jasnu povezanost stresa i dopamina. Posebno su interesantne PET studije koje su pokazale povećano oslobađanje dopamina u dorzomedijalnom i ventromedijalnom prefrontalnom korteksu nakon izlaganja psihosocijalnom stresoru kod zdravih ispitanika (Nagano-Saito i sar., 2013; Lataster i sar., 2014). Takođe, retrospektivnim merenjem traumatskih iskustava u životu pokazano je da postoji pozitivna korelacija između oslobađanja dopamina i zlostavljanja u detinjstvu (Oswald i sar., 2014; Egerton i sar., 2016). Veće oslobađanje dopamina u striatumu indukovano stresom je pokazano kod pacijenta sa psihotičnim poremećajem (Mizrahi i sar., 2012), kao i kod osoba pod povećanim rizikom za psihozu (Soliman i sar., 2008; Mizrahi i sar., 2013). Povezanost stresa, HPA disregulacije i dopamina ključna je neurobioloških postavka dijateza-stres modela psihoze (Walker i sar., 2008). Ovakav model postao je osnova za sva dalje istraživanja koja se odnose na međusobni uticaj bioloških i psihosocijalnih faktora rizika za nastanak psihotičnog poremećaja.

### ***1.3.2. Poremećaj aktivnosti HPA osovine u psihozi***

Povišen nivo kortizola i adenokortikotropnog hormona u cirkulaciji prisutani su kod pacijenta u različitim fazama bolesti i upućuju na hiperaktivnost HPA osovine (Walker i sar., 2008). Inicijalno istraživanje kortizola i pacijenata sa prvom epizodom psihoze sprovedeno je 1996. Godine, i rezultati studije pokazali su da postoji viši nivo jutarnjeg kortizola kod pacijenata u odnosu na kontrole (Abel i sar., 1996). Posebno treba naglasiti da su u pitanju bili nelečeni pacijenti. Nekoliko godina kasnije Ryan i saradnici su dobili iste rezultate, sugerišući na postojanje hiperaktivnosti HPA osovine u prodromu psihoze (Ryan i sar., 2003). Više narednih istraživanja potvrdilo je povišen nivo kortizola i deregulaciju HPA aktivnosti u prvoj epizodi psihoze (Walsh i sar., 2005; Kale i sar., 2010). U skladu sa navedenim istraživanjima jeste i studija koja je pokazala da je smanjivanje nivoa kortizola u cirkulaciji, tokom dvanaest nedelja praćenja pacijenta sa psihozom, smanjuje psihotične i depresivne simptome (Garner i sar., 2011).

Da bi se utvrdila dinamika aktivnosti HPA osovine primenjena su merenja cirkadijalnog ritma kortizola kod pacijenta u odnosu na zdrave kontrole, kao i sam uticaj terapije na date vrednosti (Mondelli i sar., 2010). Dobijeni su rezultati da je dnevni kortizol viši kod pacijenta, kao i da su vrednosti značajnije više kod onih pacijenta koji su na antipsihotičnoj terapiji dve nedelje u odnosu na pacijente koji su četiri nedelje, sugerišući na uticaj antipsihotika na stabilizaciju HPA osovine. Takođe, u istraživanju Mondelli i saradnika primenjen je dekametazonski test koji je pokazao da su pacijenti imali zaravnjen jutarnji odgovor kortizola, a da efekat antipsihotične terapije nije uticao na date vrednosti. Navedeni rezultati su potvrđeni ne samo kod pacijenta (Pruessner i sar., 2013), već i kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu (Walker i sar., 2013; Cullen i sar., 2014). Cullen i saradnici su istakli da zaravljen jutarnji odgovor kortizola može biti biomarker vulnerabilnosti za psihozu, i da vrednosti dnevnog kortizola postaju više pred sam početak bolesti.

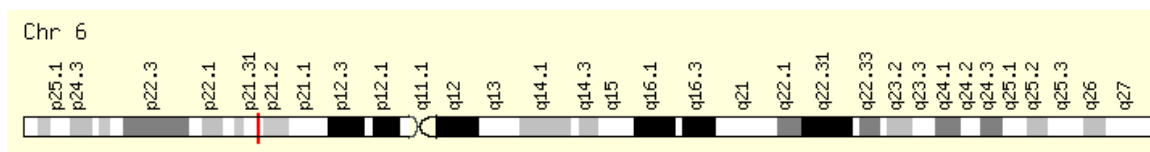
Neuroimidžing studije takođe potvrđuju disregulaciju HPA osovine kod psihotičnih pacijenta, jer su uočene specifične promene u regionima mozga koje su uključene u odgovor na stres kao što su hipokampus i amigdala. Redukcija volumena hipokampusa i amigdale su pokazani u više različitih istraživanja pacijenta sa psihozom (Wright i sar., 2000; Exaner i sar., 2004; Gur i sar., 2007; ). Od ranije je poznato da je upravo smanjenje

hipokampusa i amigdale povezano sa stresorima tokom života (Bonne i sar., 2001). Dakle, data povezanost ukazuje na uticaj alteracije HPA osovine na morfološke promene u mozgu. U skladu sa datim rezultatima jeste i studija koja je ispitivala pacijente sa prvom epizodom psihoze i koja je pokazala da volumen hipokampusa negativno koreliše sa vrednostima kortizola u cirkulaciji (Mondelli i sar., 2010).

Na molekularnom nivou kod psihotičnih pacijenta uočena je nishodna regulacija kortikosteroidnih receptora, glukokortikoidnog i mineralokortikoidnog receptora, upravo u regionima uključenim u aktivnost HPA osovine (Webster i sar., 2002; Perlman i sar., 2004). Dati nalazi su postavili hipotezu da smanjen broj receptora predstavlja kompenzatorni mehanizam hiperkortizolemije prisutne pre početka bolesti. Samim tim kod pacijenta je produžen odgovor na stress, što dovodi do daljih oštećenja mozga koja su opservirana u postmortem studijama (Sinclair i sar., 2013).

#### 1.4. FKBP5: gen kandidat GxE studija

FKBP5 gen smešten je na kratkom kraku hromozoma 6, u okviru lokusa 6p21,31 (Slika 2), i sadrži 13 egzona i 12 introna koji zauzimaju region od 154,999 baznih parova (>150kbp). On kodira FK506-vezujući protein 51 (*FK506-binding protein 51*, FKBP51).

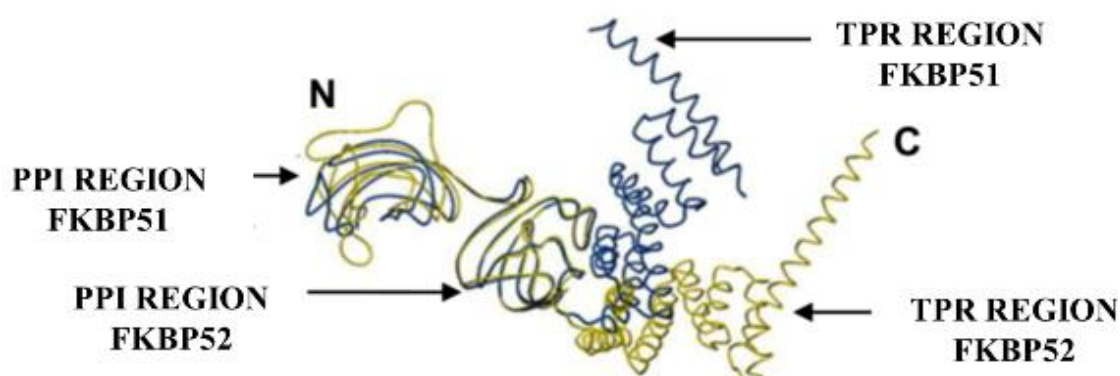


**Slika 2.** Pozicija FKBP5 gena na hromozomu 6. Izvor: GeneCards®: The Human Gene Database.

### 1.4.1. FKBP51 protein

#### 1.4.1.1. Osnovne karakteristike

FK506-vezujući protein pripada familiji imunofilina, superfamiliji visoko konzerviranih proteina koji su prvi put opisani kao proteini koji imaju sposobnost vezivanja za imunosupresivne lekove. Ova superfamilija podeljena je na osnovu dve vrste imunosupresiva za koje se vezuju: FK506 ili rapamicin (Barik, 2006). FK506-vezujući imunofilini, među kojima su najpoznatiji FKBP51 i FKBP52, su homologni proteini koji dele oko 75% sličnosti u sekvencama aminokiselina. Oba proteina sadrže N-terminalni FK1 region koji je odgovoran za peptidilprolin izomeraznu (PPI) aktivnost (*PPI domain*), kao i C-terminalni FK2 region koji sadrži tetratrikopeptid ponavljajući region (*tetratricopeptide repeat domain*, TPR). Iako postoji sličnost u strukturi ova dva proteina, trodimenzionalna struktura koja je dobijena pomoću tehnike kristalografije (Slika 3) otkrila je različitu orijentaciju regiona, čime je zaključeno da strukturalne razlike, posebno u TPR regionima, doprinose antagonističkoj aktivnosti ova dva proteina (Schulke i sar., 2010). Ovi proteini zajedno imaju važnu ulogu u ćelijskim mehanizmima kao što je regulacija aktivnosti steroidnog receptorskog kompleksa (Davies i sar., 2005) i fosforilacija mikrotubula tau proteina (Jinwal i sar., 2010).



**Slika 3.** Trodimenzionalna struktura FKBP51 i FKBP52 proteina. Izvor: Wu i sar., 2004; Copyright (2004) National Academy of Sciences, U.S.A.

FKBP51 otkriven je 1992. godine, kada je opisan kao imunofilin koji ima peptidilprolin cis-trans izomeraznu (PPI) aktivnost (Wiederrecht i sar., 1992). Datom aktivnošću, FKBP51 je sposoban da promeni konformaciju prolinskih ostataka, aminokiseline koja ima jedinstvenu mogućnost cis- i trans- konformacije. Prolin cis-trans tranzicije su važne za pravilno održavanje proteinskog savijanja ili “*folding*”-a (*protein folding*), kojom protein zauzima svoju funkcionalnu prostornu strukturu (tj. konformaciju) (Schiene-Fisher i Yu, 2001). Međutim, pokazano je da kod FKBP51 glavnu ulogu u održavanju konformacije proteina ima C-terminalni kraj koji sadrži TPR region. Ovaj region ima važnu ulogu u aktivnosti FKBP51 kao ko-šaperona (*co-chaperone*), jer se preko njega vezuje za protein toplotnog šoka 90 (*heat shock protein 90 - hsp90*) sa kojim učestvuje u izgradnji steroidnih receptorskih kompleksa.

Tri steroidna receptorska kompleksa u kojima učestvuje FKBP51 jesu glukokortikoidni (GR), progesteronski (PR) i androgeni (AR) receptorski kompleks. Svaki od ovih kompleksa je transkripciono aktivan, odnosno ima uticaj na transkripcionu aktivnost mnogih gena među kojima je i FKBP5 gen. FKBP51 inhibiše aktivnost GR (Denny i sar., 2000) i PR (Hubler i sar., 2003), a stimuliše aktivnost AR (Ni i sar., 2010). Pretpostavlja se, prema navedenim istraživanjima, da je inhibitorna uloga dominantno vezana za TPR region, dok je stimulišuće dejstvo na AR kompleks vezano za PPI aktivnost. Takođe, intersentana karaktersitika ovih steroidnih kompleksa jeste da steroidi (glukokortikoidi, progesteron i androgeni hormoni) indukuju transkripciju FKBP5 gena tj. dovode do povećanog nivoa FKBP51 delovanjem na kratke sekvence gena koje odgovaraju na steroidne hormone (*steroid hormone response elements - HRE*) (Hubler i Scammel, 2004; Magee i sar., 2006). Ukratko, aktivacija ligandom dovodi do strukturnih promena u GR kompleksu, te se on premešta u nukleus i stupa u interakciju sa specifičnim sekvencama (*Glucocorticoid Responsive Elements - GRE*) ciljnih gena. Steroidi dalje stimulišu transkripciju ili represiju ciljnih gena, kao što je FKBP5, a dati mehanizam označen je kao ultra-kratki mehanizam negativne povratne sprege (*ultra-short negative feedback loop*), kojim se reguliše ekspresija FKBP5 gena i kojom FKBP51 utiče dalje na aktivnost steroidnih receptorskih kompleksa.



#### 1.4.1.2. Uloga u glukokortikoidnom signalnom putu

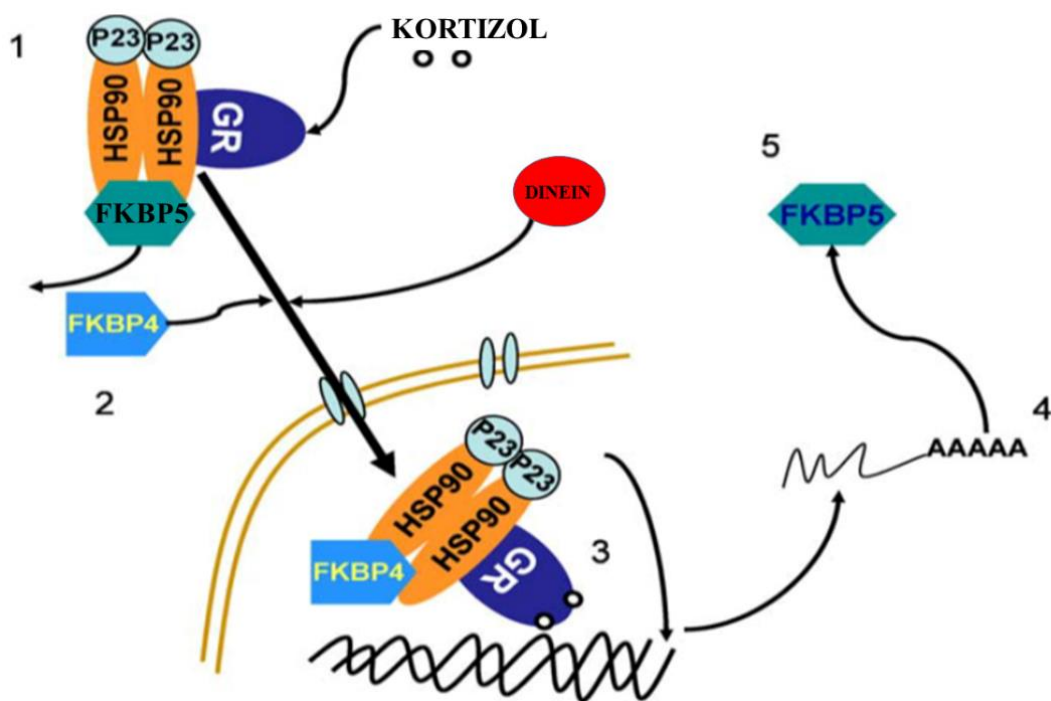
Glukokortikoidi (GC) su lipofilni steroidi koji ulaze u ćeliju slobodnom difuzijom kroz membranu i u citoplazmi stupaju u interakciju sa glukokortikoidnim receptorom (GR). Glukokortikoidni receptor se u odsustvu liganda (GC) nalazi u citoplazmi ćelije, unutar multiproteinskog kompleksa (receptorski polipeptid, molekuli hsp90, i nekoliko drugih proteina). Istraživanja su ukazala da imunofilini, kao što je FKBP51 i FKBP2, imaju važnu ulogu košaperona koji optimizuju vezivanje hsp90 za GR i formiranje heterokompleksa.

Uloga FKBP51 u glukokortikoidnom signalnom putu otkrivena je početkom ovog veka, kada je pokazano da majmuni Novog sveta (*New World Monkeys*) imaju povišene vrednosti kortizola u plazmi u odnosu na ostale majmune i primate, uključujući i ljude. Kod ovih majmuna nisu uočeni očekivani simptomi hiperkortizolemije što je objašnjeno tada otkrivenom rezistencom GR u analiziranim organima. Daljim istraživanjem porekla GR rezistence u datom radu utvrđeno je da je ona prisutna zbog povišenog nivoa proteina FKBP51 (Denny i sar., 2000; Scammell i sar., 2001). *In vitro* eksperimenti su potvrdili da viši nivo FKBP51 u cirkulaciji utiče na glukokortikoidni put *in vivo* tako što smanjuje afinitet GR za kortizol, a samim tim i translokaciju GR iz citoplazme u jedro (Wochnik i sar., 2005).

Kao što je već navedeno, FKBP51 je vezan za hsp90 preko TPR domena, koji služi kao vezujuće mesto za različite ko-šaperone i sa njim ulazi u izgradnju GR kompleksa. U konformaciji GR kompleksa sa FKBP51 smanjen je afinitet GR za kortizol (Wochnik i sar., 2005). Kada se kortizol veže za GR kompleks FKBP51 se otpušta, a na njegovo mesto dolazi FKBP52 koji se takođe vezuje za hsp90 preko TPR domena. Dakle, FKBP51 i FKBP52 se nalaze u kompetitivnoj poziciji za vezivanje za hsp90, odnosno za GR kompleks. Za razliku od FKBP51, FKBP52 ima mogućnost uključivanja motornog proteina dineina u kompleks, čime omogućava translokaciju GR iz citoplazme u jedro i njegovu dalju uloga u transkripcionoj aktivnosti (Davies i sar., 2002; Wochnik i sar., 2005).

U jedru ćelije kortizol-GR kompleks reguliše transkripciju vezujući se za sekvence DNK koje odgovaraju na glukokortikoide (*glucocorticoid response element*, GRE), najčešće u intronskoj regiji FKBP5 gena (intron 2, 5 i 7), i indukuje transkripciju FKBP51. FKBP51 dalje utiče inhibitorno na vezivanje kortizola za GR u citosolu, i na taj način se zaokružuje unutarćelijski ultra-kratki mehanizam negativne povratne sprege (Binder, 2009). Indukcija FKBP5 gena glukokortikoidima je pokazana u različitim

tkivima, među kojima je i tkivo mozga (Binder, 2009). Shematski prikaz uloge FKBP51 u glukokortikoidnom putu objašnjen je na Slici 4.



**Slika 4.** Shematski prikaz interakcije i funkcije FKBP51 sa GR kompleksom: 1. Kada je FKBP5 protein vezan za GR-kompleks preko hsp90, receptor ima smanjen afinitet za kortizol; 2. Kada se kortizol veže, FKBP5 se zamenjuje za FKBP4 protein, za koji se vezuje dinein; 3. Ovakva struktura GR-kompleksa omogućava translokaciju iz citosola u nukleus gde se vezuje za GRE sekvence u genomu; 4. GR indukuje povećanje transkripcije i translacije FKBP5 gena; 5. Povećanje FKBP5 proteina dovodi ponovo do rezistencije GR za kortizol čime se zaokružuje ultra-kratki mehanizam negativne povratne sprege. Izvor: Binder, 2009.

#### 1.4.2. FKBP5 funkcionalni polimorfizmi

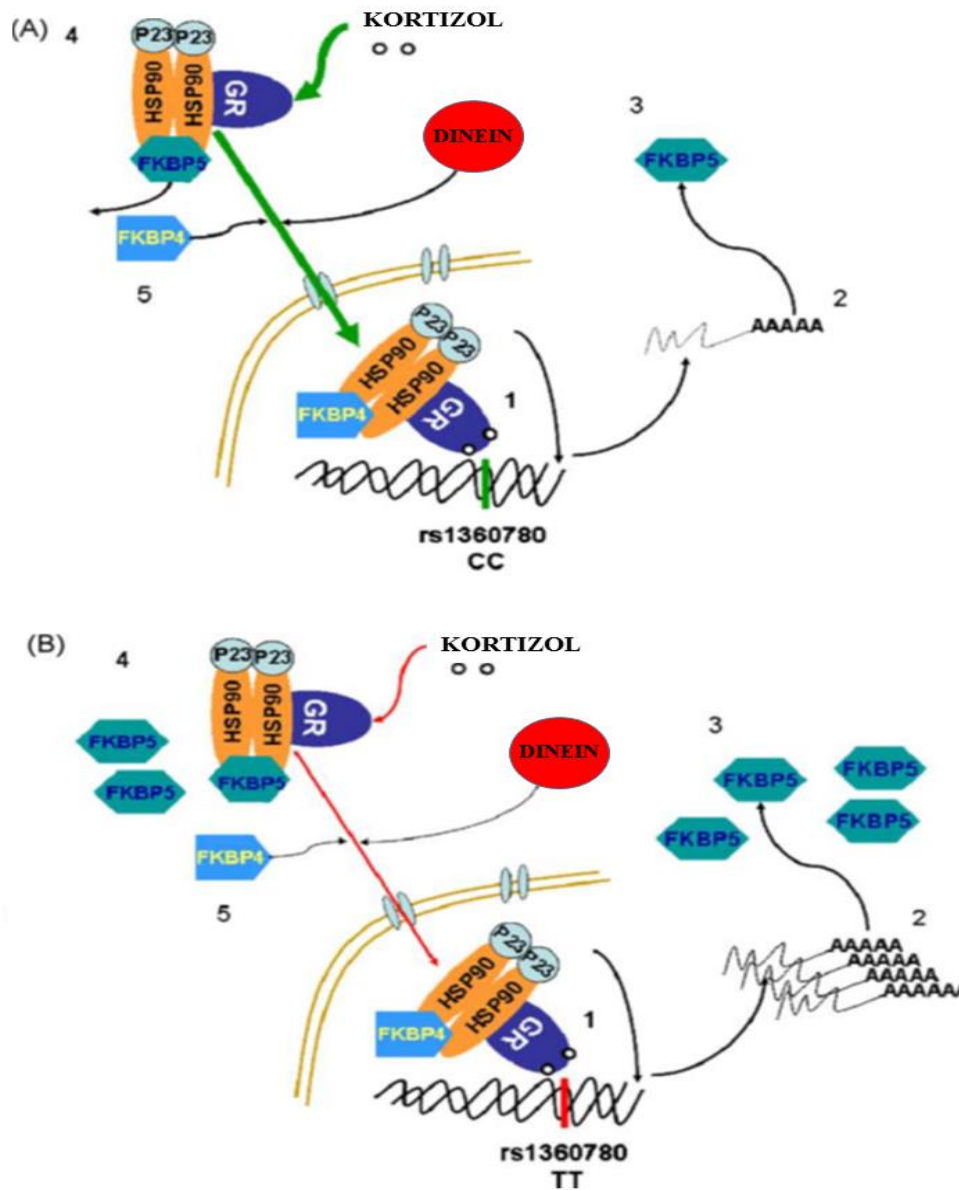
Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP) koji mogu da utiču na ekspresiju gena nazivaju se funkcionalni polimorfizmi. Ovakvi polimorfizmi najčešće se nalaze u promotorskim ili u kodirajućim DNK sekvencama (egzonima). Međutim, studije su pokazale da se u FKBP5 genu funkcionalni polimorfizmi većinom nalaze u nekodirajućim DNK sekvencama (intronima) (Binder i sar., 2004). Do sada je pronađeno nekoliko funkcionalnih polimorfizama ovog gena, od

kojih su najveće interesovanje u literaturi zbog konzistentnih i replikovanih rezultata zauzeli polimorfizmi: rs1360780, rs9296158, rs3800373, i rs9470080.

#### **1.4.2.1. Uticaj FKBP5 polimorfizama na aktivnost HPA osovine**

Prvo istraživanje koje je pokazalo da su FKBP5 genske varijante povezane sa povišenom ekspresijom FKBP51 proteina (FKBP5 protein), kao i različitim korelacijama između kortizola i ekspresije FKBP5 informacione RNK (iRNK), rađeno je kod depresivnih pacijenata gde je ispitivan odgovor na terapiju i tok bolesti (Binder i sar., 2004). Naime, Binder i saradnici bili su vođeni hipotezom da je HPA osovina jedan od sistema značajnih za etiopatogenezu depresije, i analizirali su uticaj polimorfizama različitih gena uključenih u regulaciju HPA osovine, kao što su gen za glukokortikoidni receptor (NR3C1), za kortikotropni hormon (CRH), i geni za ko-šaperone uključene u modulaciju GR (među kojima su bili FKBP5 i FKBP4). Dobijeni rezultati su pokazali da su jedino FKBP5 genske varijante značajne. Preciznije, u zavisnosti od genotipa FKBP5 gena u intronu 2 (rs1360780), 3' nekodirajućem regionu (rs3800373 - 3'*untranslated region*, 3'UTR) i promotoru (rs4713916), postoje razlike u brzini odgovora na antidepressivnu terapiju i učestalosti broja depresivnih epizoda. Da bi dalje ispitali funkcionalni značaj ovih genskih varijanti, Binder i saradnici su primenili kombinovani DEX-CRH test (test supresije oslobađanja kortiko-stimulišućeg hormona - CRH deksametazonom) kojim su pokazali da kod zdravih kontrola nosioci rizičnog genotipa (homozigiti za ređi alel) imaju uticaj na produkt FKBP5 gena. Preciznije, ređi (*minor*) aleli funkcionalnih polimorfizama imali su jaču indukciju ekspresije FKBP5 proteina kao i jaku pozitivnu povezanost nivoa kortizola i nivoa FKBP5 iRNK kod zdravih ispitanika. Međutim, kod pacijenta sa depresijom dobijeni su rezultati smanjenog odgovora kortizola i ACTH kojim su objasnili potencijalnu hipersenzitivnost GR za kortizol. Dato istraživanje je imalo fundamentalni značaj za početak epohe istraživanja FKBP5 gena i sa stresom povezanih poremećaja, kako u psihijatriji tako i u somatskim bolestima. Ređi aleli su označeni kao "rizični" a njihov uticaj na psihopatologiju, kao i negativne posledice povišene ekspresije FKBP5 proteina na aktivnost HPA osovine, su potvrđene kroz različite studije povezane sa stresom. Shematski prikaz razlike u indukciji FKBP51

ekspresije između nosilaca ređeg “rizičnog” i češćeg “nerizičnog” alela prikazana je na slici 5.



**Slika 5.** Shematski prikaz potencijalnog učinka FKBP5 polimorfizama na ultra-kratki mehanizam povratne sprege: slika A prikazuje mehanizam kod homozigota češćeg “nerizičnog” alela, dok slika B prikazuje mehanizam kod homozigota ređeg “rizičnog” alela. (1) GR se veže za GRE i u zavisnosti od alela indukcija FKBP5 proteina (2) će biti veća (slika B) ili manja (slika A). (3) Ukoliko je više FKBP5 proteina prisutno u cirkulaciji (4, slika B) više će se vezati za hsp90 a time i za GR-kompleks (5, slika B) što vodi do smanjene translokacije GR-kompleksa iz citoplazme u nukleus. Izvor: Binder, 2009.

#### **1.4.2.2. Uticaj FKBP5 polimorfizma na epigenetske promene**

Epigenetski mehanizmi, kao što su metilacija DNK i acetilacija histona, predstavljaju dobro uspostavljene molekularne procese koji posreduju između različitih tipova uticaja sredine i modulacije aktivnosti gena (Telese i sar., 2013). Nedavno, Klengel i kolege su pokazali da postoji snižen nivo metilacije u funkcionalnoj GRE regiji introna 7 u FKBP5 genu kod visoko traumatizovanih osoba, kao i kod nosilaca rizičnog T alela polimorfizma rs1360780 (Klengel i sar., 2013). Ova studija pokazala je niži nivo metilisanosti ne samo na periferiji (krvi) već i u uzorku ljudskih hipokampalnih stem ćelija, sugerišući na alel-specifičnu i sa traumom povezanu demetilaciju u intronu 7 FKBP5 gena. Dakle, Klengel i saradnici prvi su pružili čvrste dokaze o epigenetskom mehanizmu koji posreduje u pojedinačnom efektu traume u detinjstvu i rizičnih varijanti FKBP5 gena. Nalaz alel-specifične demetilacije i povišen nivo iRNK nakon izlaganja psihosocijalnom stresoru potvrđen je kod zdravih kontrola, ali ne i pacijenta sa depresijom u remisiji (Höhne i sar., 2014), što može da bude zbog potencijalnog efekta terapije antidepressiva na epigenetske mehanizme (Gassen i sar., 2015). Zanimljivo, Gassen i saradnici nisu pokazali uticaj haloperidola na nivo DNK metilacije u FKBP5 genu. Međutim, istraživanja DNK metilacije FKBP5 gena kod psihotičnih pacijenta, kao i uticaj atipičnih antipsihotika čija je primena mnogo učestalija u odnosu na haloperidol, do sada nisu rađena.

#### **1.4.2.3. Uticaj FKBP5 polimorfizama na strukturalne i funkcionalne promene u mozgu**

Pored HPA osovine, glukokortikoidni receptori se nalaze u strukturama mozga kao što su amigdala, hipokampus i prefrontalni korteks (de Kloet i sar., 2005). Dati delovi mozga su uključeni u odgovor organizma tokom adaptacije na stres. Studije su pokazale da je izloženost stresu povezana sa funkcionalnim i strukturalnim promenama amigdale i hipokampusa: povišenom reaktivnošću amigdale i hipokampusa, kao sa volumetrijskim promenama u smislu povećane zapremine amigdale i smanjene zapremine hipokampusa (Maheu i sar., 2008; Mehta i sar., 2009; Frodl i O'Keane, 2013). Ispitivanjem povezanosti FKBP5 polimorfizama i funkcije amigdale dobijeni su rezultati da zdravi ispitanici, koji

su nosioci rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama (rs1360780, rs3800373, rs9296158, i rs9470080) i koji su doživeli traumu u detinjstvu, imaju povišenu reaktivnost amigdale u odnosu na ispitanike bez rizičnog alela a koji su takođe bili izloženi traumi u detinjstvu (White i sar., 2012). Takođe, pokazano je da nosioci rizičnog T alela polimorfizma rs1360780 imaju veći volumen amigdala, kao i povećanu funkcionalnu povezanost između amigdala, hipokampusa i orbitofrontalnog korteksa (Holz i sar., 2015). Istraživanja uticaja FKBP5 rizičnih genskih varijanti na funkciju hipokampusa pokazala su da ispitanici sa rizičnim T alelom polimorfizma rs1360780 imaju povišenu aktivnost hipokampusa nakon izloženosti stresu u odnosu na ispitanike sa protektivnim C alelom, kao i da postoje morfološke razlike u obliku hipokampusa između ove dve grupe (Fani i sar., 2013). Dakle, navedene studije ukazale su da interakcija rizičnih FKBP5 genskih varijanti i traume utiče na funkcionalne i strukturalne promene u regionima mozga koji su povezani sa odgovorom na stres.

#### ***1.4.3. FKBP5 i psihotični poremećaji***

Konzistentni dokazi disregulacije HPA osovine navedni u poglavlju Stres i psihotični poremećaji, kao jednog od bioloških mehanizama uključenih u etiopatogenezu psihoza, bili su ključni pokretači istraživanja genetičkih faktora koji dovode do poremećaja aktivnosti HPA osovine. Među genima kandidatima (tabela 3), FKBP5 gen poslednjih godina zauzima glavno mesto u istraživanjima. Prva studija koje je ispitala uticaj FKBP5 gena na psihotični poremećaj rađena je kod afektivnih psihoza, uključujući zajedno pacijente sa unipolarnom depresijom i bipolarnim poremećajem bez jasnih kriterijuma za prisutnost psihotične simptomatologije. Dobijeni su negativni rezultati, odnosno rizične FKBP5 genske varijante nisu bile povezane sa psihotičnim poremećajima (Gawlik i sar., 2006). Naredna studija rađena je posle više godina i ispitala je uticaj FKBP5 polimorfizama i traume u detinjstvu na subkličke simptome psihoze u grupi pacijenata, prvostepenih srodnika i kontrola (Collip i sar., 2013). Sprovedeno istraživanje je pratilo subkličke simptome (psihotična iskustva) na osnovu pretpostavke da subklička fenomenologija preciznije objašnjava genetičku vulnerabilnost zbog kontinuuma fenomenologije između kliničke i nekliničke populacije, a da pri tome na nju nema remetilački uticaj serija faktora u vezi sa samom bolešću ili u vezi sa efektima

medikamentata (Kelleher i Cannon, 2011). Collip i saradnici su prvo pokazali da interakcija rizičnih varijanti FKBP5 polimorfizama (rs9296158 i rs1360780) i traume povećava verovatnoću pojave psihotičnih iskustava u opštoj populaciji. U datoj populaciji su zatim ispitali promene u nivou perifernog kortizola, i pokazali su da nosioci rizičnih alela u interakciji sa traumom imaju snižene vrednosti kortizola, što govori u prilog povišene senzitivnosti GR za kortizol. Dalje analize u populaciji pacijenata sa psihotičnim poremećajem i njihovim prvostepenim srođnicima pokazale su da interakcija rizičnih (ređih) alela polimorfizama rs9296158 i rs4713916 i traume u detinjstvu utiče na povišenje psihotične fenomenologije. Ovo je bila prva studija koja je ukazala na značaj FKBP5 gena u psihotičnim poremećajima. S obzirom da su dalja istraživanja, nakon prvih pozitivnih rezultata, rađena posle 2013. godine, svega par studija je do sada objavljeno ali su rezultati konzistentni sa studijom Collip i saradnika. Na primer, istraživanje u opštoj populaciji potvrdilo je da rizičan T alel polimorfizma rs1360780 u interakciji sa traumom u detinjstvu ima uticaj na psihotična iskustva (Alemany i sar., 2016). Nalazi date studije su posebno ubedljivi jer su replikovani u dve različite grupe ispitanika. Pored toga, još jedno vrlo interesantno istraživanje na opštoj populaciji objavljeno je nedavno i potvrdilo je uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti u interakciji sa vršnjačkim maltretiranjem na subkliničku psihotičnu simptomatologiju (Cristóbal-Narváez i sar., 2016). Rizični aleli polimorfizama rs1360780 (T alel), rs9296158 (A alel) i rs3800373 (G alel), kao i rizičan haplotip koji grade (T-A-G) u interakciji za vršnjačkim maltretiranjem uticali su na povišene vrednosti paranoje, negativnog afekta i na socijalnu stres senzitivnost (osećaj neprijatnosti u prisustvu drugih). Druga istraživanja potvrdila su ulogu funkcionalnog FKBP5 polimorfizama (rs1360780) na sam razvoj bolesti, odnosno psihotičnog poremećaja. Pokazano je da rizičan T alel polimorfizma rs1360780 dva puta povećava šansu za razvoj bolesti ukoliko je osoba, koja je nosilac rizične genske varijante, bila izložena stresu (razdvajanje od roditelja i zloupotreba marihuana) (Ajnakina i sar., 2014). Ista genska varijanta je imala uticaj na kognitivna oštećenja kod pacijenta sa shizofrenijom, odnosno nosioci rizičnog T alela su imali slabija postignuća na neuropsihološkim testovima u odnosu na pacijente sa C alelom (Green i sar., 2015). Međutim, drugi tim istraživača nije pokazao uticaj FKBP5 genskih varijanti na kognitivna oštećenja niti na zapreminu hipokamusa kod pacijenata sa shizofrenijom, ističući da je efekat FKBP5 gena vezan za afektivne simptome i stres-senzitivnost u psihozi (Hernaus

i sar., 2014). Dalje, uloga FKBP5 gena u psihotičnim poremećajima pokazna je i na post-mortem uzorku. Post-mortem studija pokazala je da kod pacijenata sa shizofrenijom postoji povišena ekspresija FKBP5 iRNK u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu, ali ne i povišena ekspresija FKBP5 proteina. Povišen nivo iRNK bio je povezan sa genotipom funkcionalnog polimorfizma rs4713916 (Sinclair i sar., 2013).

Osnovne hipoteze ove doktorske disertacije zasnivaju se na navedenim podacima o uticaju traume u detinjstvu, neuroticizma i FKBP5 genskih varijanti na podložnost za psihotičan poremećaj (Varese i sar., 2012; van Os i Jones, 2001; Ajnakina i sar., 2014). Dakle, postavili smo hipotezu da će efekat rizičnih FKBP5 genskih varijanti i psihosocijalnih faktora uticati na povišen rizik za psihozu. Sledstveno, rizični aleli i haplotip imaju različitu distribuciju između pacijenata sa psihotičnim poremećajem i zdravih ispitanika. Takođe, pozivajući se na studije udruženog efekta sredinskih faktora i FKBP5 gena (Daskalakis i Binder, 2015), trauma u detinjstvu će povećati rizik za bolest kod nosioca rizičnih FKBP5 genskih varijanti. Pored hipoteza vezanih za uticaj bioloških i psihosocijalnih rizičnih faktora na podložnost za psihozu, pretpostavili smo da postoji međusobna povezanost fenotipa, neuroticizma i psihotičnih iskustava, na osnovu podataka iz literature koji su ukazali da povezanost psihotičnih iskustava i neuroticizma jača sa naslednom predispozicijom za psihotični poremećaj (Boyette i sar., 2013). Takođe, povišena vulnerabilnost na stres, koju opisuje neuroticizam kao fenotip, pokazana je da postoji kod pacijenta sa psihotičnim poremećajem i njihovih prvosepenih srodnika (Lataster i sar., 2010). Zbog naslednih osnova fenotipske povezanosti i povišene stres-senzitivnosti, pretpostavili smo da rizične FKBP5 genske varijante mogu da utiču na neuroticizam i psihotična iskustva.



## 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su da se ispita uticaj genetičkih faktora (rizične FKBP5 genske varijante), sredinskog faktora (traume u detinjstvu) i psihološkog faktora (neuroticizma) na rizik od nastanka psihotičnog poremećaja, kao i uticaj genetičkih faktora na fenotip (neuroticizam i psihotična iskustva). Postavljenim ciljevima ispitivali smo sledeće:

- Razlike u distribuciji genotipa i alela ispitivanih FKBP5 polimorfizama (rs9296158, rs3800373, rs9470080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 i rs12200498), haplotipova koje dati polimorfizmi grade, kao i učestalost rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama (rs9296158, rs3800373 i rs9470080) između grupa pacijenata, njihovih zdravih prvostepenih srodnika i kontrola.
- Uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti (rizični aleli funkcionalnih polimorfizama i haplotipovi koje grade), neuroticizma i traume u detinjstvu na rizik od psihotičnog poremećaja.
- Međusobnu povezanost traume u detinjstvu, neuroticizma i psihotičnih iskustava, kao i uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na fenotip (neuroticizam i psihotična iskustva).

### **3. METODE ISTRAŽIVANJA**

#### ***3.1. Tip studije***

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka.

#### ***3.2. Mesto i vreme istraživanja***

Klinički deo istraživanja je sproveden na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti „Kovin“, u periodu od 2011. do 2015. godine. Genetičke analize su rađene na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije i Institutu za medicinsku psihologiju i kliničku neurologiju Univerziteta u Kardifu (*Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurology, Cardiff University*). Kolaboracija istraživačkog tima iz Srbije i Kardifa deo je internacionalne multicentrične studije „*The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EUGEI)*“ (van Os i sar., 2014). Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a njegov dizajn je odobren od strane Etičkih komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Specijalne bolnice za psihijatrijske bolesti „Kovin“. Nakon detaljnog objašnjenja svrhe i procedure istraživanja svi ispitanici su potpisali informisani pristanak.

#### ***3.3. Ispitanici***

Istraživanje je obuhvatilo 158 ispitanika podeljenih u tri grupe: grupa pacijenata (52 ispitanika), grupa zdravih prvostepeni srodnika pacijenta sa psihotičnim poremećajem (55 ispitanika), i grupa zdravih kontrola (51 ispitanik). Pacijenti koji su uključeni u istraživanje lečeni su ambulatno ili stacionarno na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije i u Specijalnoj bolnici za psihijatrijske bolesti “Kovin”. Pacijenti su zadovoljili kriterijume za dijagnoze iz spektra psihotičnih poremećaja (F20-F29) prema Desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) uključujući: shizofreniju (F20), akutni i prolazni psihotični poremećaj (F23), shizoafektivni poremećaj (F25) i nespecificovani neorganski psihotični poremećaj (F29). Zdravi prvostepeni srodnici

(braća i sestre) pacijenta sa psihotičnim poremećajem su uključeni u studiji nakon pristanka obolelog člana porodice da učestvuje u istraživanju. Zdrave kontrole su usaglašene sa grupama pacijenata i njihovih zdravih prvostepenih srodnika prema polu i uzrastu.

#### Kriterijumi za uključivanje u studiju:

##### *Svi ispitanici:*

- Potpisan informisani pristanak za učešće u istraživanju
- Uzrast  $\geq 18$  godina
- IQ  $\geq 70$

##### *Grupa pacijenata:*

- Dijagnoza psihotičnog poremećaja (F20- F29) postavljena na osnovu MKB-10 kriterijuma
- Psihotični poremećaj nije uzrokovan organskom bolešću ili zloupotrebom psihoaktivnih supstanci
- Vreme proteklo od postavljanja dijagnoze psihotičnog poremećaja nije duže od 10 godina
- Remisija u trenutku ispitivanja definisana kao skor  $> 40$  na skali za procenu opšte funkcionalnosti (General Assessment of Functioning - GAF)

##### *Grupa zdravih prvostepenih srodnika pacijenata sa dijagnozom psihotičnog poremećaja*

- Odsustvo istorije psihijatrijskih bolesti u ličnoj anamnezi

##### *Kontrolna grupa*

- Odsustvo istorije psihijatrijskih bolesti u ličnoj i porodičnoj anamnezi

### **3.4. Psihometrijski instrumenti procene**

Socio-demografski upitnik korišćen je radi prikupljanja osnovnih socio-demografskih podataka o ispitanicima kao što su uzrast, pol i edukacija.

Mini Internacionalni Psihijatrijski Intervju (MINI) (srpska verzija 4,4) je semistrukturisani standardizovani psihijatrijski intervju koji je namenjen ispitivanju kriterijuma potrebnih za postavljanje dijagnoze psihijatrijskih poremećaja ose I prema klasifikaciji Američkog udruženja psihijatara DSM-IV (Sheehan i sar., 1998). Instrument

je korišćen radi potvrđivanja dijagnoze psihotičnog poremećaja (F20 – F29) kod grupe pacijenata, i isključivanja dijagnoze psihijatrijskih poremećaja ose I kod grupe prvostepenih srodnika i kontrolne grupe ispitanika.

Skala za procenu opšte funkcionalnosti (*Global Assessment of Functioning- GAF*) je numerička skala (1 do 100) namenjena subjektivnoj proceni socijalne i profesionalne funkcionalnosti, kao i prisustva psihijatrijske simptomatologije (Hall i sar., 1995). Korišćena je radi utvrđivanja statusa remisije kod grupe pacijenata.

Skala traumatskog iskustva u detinjstvu (*Childhood Trauma Questionnaire - CTQ*) je retrospektivni samoupitnik koji se sastoji od 5 numeričkih subskala namenjenih merenju različitih vrsta traume u detinjstvu: emocionalno zlostavljanje, emocionalno zanemarivanje, fizičko zlostavljanje, fizičko zanemarivanje, i seksualno zlostavljanje (Bernstein i sar., 2003). Svaka subskala boduje se prema Likertovoj skali od 1 (veoma netačno) do 5 (veoma tačno). CTQ je jedna od najšire korišćenih skala i primenjuje se kod pacijenta sa različitim patologijama, među kojima su i psihotični poremećaji (Varese i sar., 2012). U našem istraživanju korišćen je količnik ukupnog zbira bodova i ukupnog broja pitanja (ukupno 25 pitanja), čime je definisana kontinuirana varijabla CTQ-total.

Ajzenkov upitnik ličnosti (*Eysenck Personality Questionnaire - EPQ*) je upitnik koji meri dimenzije ličnosti: neuroticizam, psihoticizam, i ekstroverziju (Eysenck i sar., 1975). U našem istraživanju korišćena su pitanja koja mere nivo neuroticizma, a ukupan skor je definisan kao kontinuirana varijabla EPQ-N.

Subskala neuroticizma meri tendenciju doživljavanja negativnog afekta, a osobe koje imaju visok skor na ovoj subskali su sklone brizi, osećanju krivice, usamljenosti i tuzi. Osobe sa izraženim neuroticizmom ispoljavaju opisane reakcije češće, intenzivnije i u nesrazmeri sa okolnostima koje ih izazvaju.

Skala psihotičnih iskustava u opštoj populaciji (*Community Assessment of Psychic Experiences - CAPE*) je samoupitnik kojim se meri učestalost subkličičkih simptoma pozitivnog psihotičnog sindroma, negativnog sindroma i depresivnog sindroma. Namenjen je ispitivanjima u opštoj populaciji i odnosi se na period tokom života (Stefanis i sar., 2002), ali se primenjuje i u populaciji pacijenata zbog pokazane dimenzionalne raspodele psihotičnih simptoma duž kontinuuma "zdrav-bolestan" (Boyette i sar., 2013). U našem istraživanju korišćen je količnik ukupnog rezultata na subskali pozitivnog psihotičnog sindroma tj. depresivnog sindroma i broja pitanja (pozitivni psihotični

simptomi – 20 pitanja, depresivni simptomi – 8 pitanja), i na taj način su definisane kontinuirane varijable CAPE–P (subklinički psihotični simptomi ili psihotična iskustva) i CAPE–D (subklinički depresivni simptomi).

*The Nottingham Onset Schedule (NOS)* (Singh i sar., 2005) je semi-strukturisani upitnik korišćen za dobijanje detaljnih podataka o toku psihotičnog poremećaja, odnosno o uzrastu pacijenata na početku bolesti, dužini neležene psihoze, početku primene terapije antipsihoticima i ukupnoj dužini trajanja bolesti.

*Kratka verzija Vekslerovog individualnog testa inteligencije (The Wechsler Adult Intelligence Scale - III, WAIS-R)* predstavlja sažetu formu treće verzije Vekslerovog individualnog testa inteligencije sastavljenu od subskala: Informacije, Aritmetika, Šifra i Kocka mozaik (Velthorst i sar., 2013). Korišćen je za procenu ukupnog IQ-a prilikom uključivanja u istraživanje.

Svi psihometrijski upitnici su prevedeni i odobreni od strane internacionalne multicentrične studije „*The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EUGEI)*”.

### **3.5. Genetičke analize**

#### **3.5.1. DNK ekstrakcija**

Pri radu je upotrebljena DNK izolovana iz limfocita periferne krvi ispitanika. Za izolaciju primenjena je metoda izolovanja ("*salting out*") po Milleru (Miller i sar., 1988).

*Protokol izolovanja:* Uzorak od 5-10 ml venske krvi sa antikoagulansom (Na-citrat, EDTA) pomešan je sa istom količinom pufera za lizu, i 15 do 20 minuta držan je na + 4 °C. Potom je centrifugiran 15 min na 2000 obrtaja, nakon čega se supernatant odbacio, a talog se resuspendovao u 5-10 ml fiziološkog pufera. Uzorak se potom ponovo centrifugira 15 min na 2000 obrtaja, a postupak se ponavljao 2-3 puta dok talog ne pobeli. Nakon poslednjeg "ispiranja" supernatant se odbacio, a talogu je dodato 3 ml pufera A, 50 µl 10% proteinaze K i 200 µl 10% SDS (Na- dodecilsulfat). Uzorak je zatim resuspendovan i inkubiran preko noći na 37 °C. Sledećeg dana dodato je 1ml 6M NaCl, promućkano je i centrifugirano 15 minuta na 3000 obrtaja. Supernatant se zatim preneo u čistu epruvetu i centrifugira 15 minuta na 4000 obrtaja. Nakon završenog postupka,

supernatant se pažljivo prelio u čistu graduisanu epruvetu, a zatim je dodat isti volumen izopropanola. Pažljivim mućkanjem izdvojio se beličasti končić DNK. Končić se pažljivo pokupio staklenim štapićem i potopio 30 sekundi u 70 % etanolu. DNK je osušena na vazduhu, a zatim je rastvorena u 300 µl redestilovane vode. Koncentracija DNK u uzorku merena je spektrofotometrom na 260 nm, a čistoća DNK određivana je na osnovu apsorbanse uzorka na 260 i 280 nm.

### 3.5.2. Genotipizacija

U istraživanju je analizirano devet polimorfizama FKBP5 gena: rs9291658, rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 i rs12200498. Genotip FKBP5 polimorfizma rs9291658 je detektovan na *Real Time PCR-u (rt-PCR)* metodom na aparatu *ABI 7500 Real Time PCR System (Applied Biosystems)*, primenom komercijalnog *TaqMan SNP Genotyping* eseja istog proizvođača. Genotip polimorfizama rs3800373, rs9740080, rs737054, rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 i rs12200498 je detektovan i analiziran primenom komercijalnog IPMCN čipa, dizajniranog na Institutu za psihološku medicinu i kliničku neurologiju Kardifskog univerziteta (*Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurology, Cardiff University*), a koji je korišćen na Infinium platformi Illumina aparata (*Infinium assay Illumina*).

### 3.6. Statistička analiza

#### *Genetičke analize*

*Prvi cilj istraživanja* bio je da se ispita distribucija odnosno učestalost genotipa, alela i haplotipa analiziranih polimorfizama kod sve tri grupe ispitanika. Najpre je testirano da li postoji odstupanje od Hardi-Vajnbergove ravnoteže (*Hardy-Weinberg equilibrium*, HWE), zatim učestlost redeg alela (*minor allele frequencies* - MAF), kao i vrednosti gametske neravnoteže vezanosti (*Linkage disequilibrium*, LD) za sve analizirane parove polimorfizama u FKBP5 genu korišćenjem programa *Haploview*, verzija 4,2. (Barret i sar., 2005).

Softverski paket *Haploview*, verzija 4,2 pisana je u programskom jeziku Java (<https://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>). Ovim programom moguće je testirati Hardi-Vajnbergovu ravnotežu primenom *exact* testa (Wigginton i sar., 2005), odrediti učestlost ređih alela (MAF), izračunati gametsku neravnotežu vezanosti (LD) između analiziranih polimorfizama (Barret i sar., 2005). Matematički algoritam *Expectation Maximisation* (EM) omogućava identifikaciju haplotipskih blokova, kao i određivanje učestalosti identifikovanih haplotipova (Barret i sar., 2005). Dodatno, *Haploview* omogućava računanje eventualnog postojanja razlike u učestalosti identifikovanih haplotipova između studijskih grupa primenom  $\chi^2$  testa. *Haploview* softver pored kompjuterskih i statističkih kalkulacija za prethodno navedene parametre, obezbeđuje i grafički prikaz LD-a između parova analiziranih polimorfizama. Identifikacija haplotipskih blokova se može vršiti primenom različitih kriterijuma: *confidence intervala*, *four gamete rule*, *solid spine block definition* i *custom block definition*. Računate su vrednosti  $D'$  i  $r^2$ . Za identifikaciju haplotipskog bloka je korišćena opcija *solid spine block definition*, prema kojoj se krajnji članovi haplotipskog bloka nalaze u jakom LD-u (vrednost  $D' \geq 80$ ), dok se između njih nalaze članovi koji međusobno mogu biti u slabijem LD-u.

Dodatno, pomoću *Haploview* programa, primenom *Expectation Maximisation* (EM) algoritma, izračunate su i učestalosti identifikovanih haplotipova u našoj studijskoj grupi. Programom *Haploview* je izračunata  $\chi^2$  vrednost za procenu eventualnog postojanja razlike u distribuciji svakog identifikovanog haplotipa unutar haplotipskog bloka između studijskih podgrupa (pacijenti vs. kontrole, srodnici vs. kontrole).

Razlike u distribuciji genotipa i učestalosti rizičnih alela između grupa su testirane primenom tabela kontigencije (*cross tabulation*) i Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testa. Nisu testirane razlike u distribucije genotipa, alela i haplotipa između pacijenta i srodnika zbog njihove međusobne genetičke povezanosti.

**Drugi cilj straživanja** bio je da se ispita uticaj rizičnih alela i rizičnog haplotipa, traume u detinjstvu i neuroticizma na psihotični poremećaj, gde je primenjen binarni logistički regresioni model. Genetičke varijable su predstavljene kategorijalno u zavisnosti od prisustva rizičnog alela i rizičnog haplotipa (sa/bez „rizične“ genske varijante). Rizični aleli su prethodno u literaturi definisani kao ređi (*minor* – a) aleli

funkcionalnih polimorfizama (Binder i sar., 2004; Binder i sar., 2008), dok su češći (*major* - A) aleli okarakterisani u istim istraživanjima kao protektivni. Nosioци rizičnog alela ili haplotipa (izgrađenog od rizičnih alela) su označeni u SPSS programu brojem "1", a oni koji nemaju rizičan alel ili haplotip brojem "0". Ispitivanje genetičkog uticaja sprovedeno je kroz dominantni (Aa i aa vs. AA) i recesivni genetički model (AA i Aa vs. aa), a primenjena su tri različita modela regresije u zavisnosti od prisustva varijabli za koje su modeli prilagođeni: sirov tj. neprilagođen model (Model 1); prilagođen model za uticaj pola, uzrasta i CAPE-D (Model 2); prilagođen model za uticaj pola, uzrasta, CAPE-D i CTQ-total (Model 3). Depresivni simptomi (CAPE-D) su uvršćeni kao „a priori“ konfauding (remetilački) faktor zbog prethodnih studija koji su pokazali značajan uticaj rizičnih alela funkcionalnih FKBP5 genskih varijanti na depresiju (Binder i sar., 2004; Collip i sar., 2013). Takođe, u modelu binarne regresije psihosocijalni faktori rizika (trauma u detinjstvu i neuroticizam) su pojedinačno analizirani i posmatrani kao prediktori bolesti, a zatim su u model uključena sva tri faktora rizika (rizične FKBP5 genske varijante, trauma u detinjstvu i neuroticizam) da bi se utvrdilo koji od datih faktora ima najjaču prediktivnu vrednost. Rezultati binarne logističke regresije kontrolisani su za uticaj pola i godina starosti.

### ***Fenotipske analize***

U statističkoj obradi opisa fenotipa korišćene su metode deskriptivne statistike i statistike zaključivanja. Za opis uzorka korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija, varijansa). Za analizu razlika između grupa korišćen je Kruskal-Valis (*Kruskal-Wallis*) test za kontinualne varijable i  $\chi^2$  za kategoričke varijable. Bonferoni korekcija je primenjena za multiple komparacije.

***Treći cilj istraživanja*** bio je da se ispita uzajamna povezanost traume u detinjstvu, neuroticizma i psihotičnih iskustva, kao i uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na fenotip (neuroticizam i psihotična iskustva). Primenjene su Spirmanova korelacija (*Spreman's Rho correaltion*) i linerana regresija (*Linear regression*) da bi se ispitala povezanost i uticaj neuroticizma i traume u detinjstvu na psihotična iskustva. Zatim, primenjen je linearni mešoviti model (*Linear Mixed Model*) da se ispita genetički uticaj



na fenotip – psihotična iskustva i neuroticizam. S obzirom da je u linearnoj regresiji i lineranom mešovitom modelu ishodna varijabla kontinualnog tipa, pre njihove primene je provereno da li podaci zavisne varijable (psihotična iskustva, neuroticizam) podležu normalnoj raspodeli. Varijabla koja nije pokazivala normalnu raspodelu (neuroticizam) je transformisana na pogodan način (dekadnim logaritmovanjem). Linerani mešoviti model je korišćen zbog genetičke povezanosti srodnika i pacijenta, kao i zbog podložnosti srodnika za psihotične poremećaje. Stoga je u linearnom mešovitom modelu varijabla porodične povezanosti (*Family ID*) uvršćena kao *random factor*, prema modelu objavljenom u literaturi koji je koristio isti pristup radi ispitivanja fenotipa pacijenta, njihovih prvostepenih srodnika i kontrola (Boyette i sar., 2013).

Vrednost „p“ manje od 0,05 smatrana je statistički značajnom, a „p“ vrednosti između 0,10 i 0,05 smatrane su statističkim trendom i takođe su obeležene u rezultatima. U analizama multiple komparacije između tri grupe primenjena je Bonferoni korekcija zbog čega su vrednosti manje od 0,025 smatrane statistički značajnim a „p“ vrednosti između 0,05 i 0,025 su smatrane statističkim trendom. Za statističku analizu korišćen je softverski paket za statistiku SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 4. REZULTATI

### 4.1. Socio-demografske i psihometrijske karakteristike ispitanika

Analiza socio-demografskih parametara (tabela 4) pokazala je da nije bilo statistički značajne razlike prema polu i starosti između grupa pacijenta, srodnika i kontrola. U grupi pacijenta zastupljenost muškog pola bila je 59,6%, a prosečna starost  $29,3 \pm 5,9$  (opseg godina: 18-44); u grupi srodnika zastupljenost muškog pola bila je 41,8%, a prosečna starost  $28,5 \pm 6,8$  (opseg godina: 18-43); u grupi kontrola zastupljenost muškog pola bila je 45,1%, a prosečna starost  $29,8 \pm 6,3$  (opseg godina: 21-42). Pacijenti su bili značajno niže edukovani u odnosu na srodnike ( $p=0,041$ ) i kontrole ( $p=0,001$ ), dok između kontrola i srodnika nije bilo razlike ( $p=0,224$ ).

**Tabela 4.** Socio-demografske karakteristike ispitanika

	Pacijenti	Srodnici	Kontrole	Pacijenti vs. Kontrole	Pacijenti vs. Srodnici	Srodnici vs. Kontrole
					<i>P vrednosti*</i>	
<b>Starost (godine, srednja vrednost <math>\pm</math> SD)</b>	29,3 $\pm$ 5,9	28,5 $\pm$ 6,8	29,8 $\pm$ 6,3	0,695	0,554	0,335
<b>Pol (muški, %)</b>	59,6	41,8	45,1	0,169	0,083	0,845
<b>Edukacija (godine, srednja vrednost <math>\pm</math> SD)</b>	12,5 $\pm$ 2,1	13,4 $\pm$ 2,6	14,0 $\pm$ 2,9	<b>0,001</b>	<i>0,041</i>	0,224

Napomena: \*Kruskal-Wallis test (za edukaciju i starost) i Cross-tabulation (za pol). Primenjena je Bonferoni korekcija za multipla poređenja:  $p<0,025$  je podebljano;  $p<0,05$  je u kurazivu

Osnovne kliničke karakteristike pacijenata prikazane su u tabeli 5. U grupi obolelih od psihotičnog poremećaja 27 pacijenata (52%) dijagnostikovano je kao shizofrenija, 12 (23%) pacijenata kao akutni i prolazni psihotični poremećaj, 7 (13%) pacijenata kao shizoafektivni poremećaj, i 6 (12%) pacijenata kao neorganski psihotični poremećaj nespecificovan. Srednja vrednost godina starosti početka bolesti je iznosila  $24,4 \pm 5,1$  godina, dok je srednja vrednost dužine trajanja bolesti iznosila  $62,7 \pm 56,7$  meseci. Pacijenti su bili u remisiji što je verifikovano vrednostima na skali za procenu opšte funkcionalnosti (GAF:  $54,1 \pm 14,0$ ).

**Tabela 5.** Osnovne kliničke karakteristike pacijenata

<b>ICD-10 dijagnoze (N, %)</b>	
<b>Shizofrenija</b>	27 (52%)
<b>Akutni i prolazni psihotični poremećaj</b>	12 (23%)
<b>Shizoafektivni poremećaj</b>	7 (13%)
<b>Neorganski psihotični poremećaj, neoznačeni</b>	6 (12%)
<b>Početak bolesti (godine, srednja vrednost <math>\pm</math> SD)</b>	24,4 $\pm$ 5,1
<b>Dužina trajanja bolesti (meseci, srednja vrednost <math>\pm</math> SD)</b>	62,7 $\pm$ 56,7
<b>Opšta funkcionalnost (GAF) (srednja vrednost <math>\pm</math> SD)</b>	54,1 $\pm$ 14,0

Analiza psihometrijskih paramtera ispitanika (tabela 6) je pokazala da su pacijenti, prema očekivanjima, imali značajno više vrednosti na skalama psihotičnih iskustava (CAPE-P) i depresivnih simptoma (CAPE-D) u odnosu na prvostepene srodnike ( $p < 0,001$ ) i kontrole ( $p < 0,001$ ). Takođe, pacijenti su doživeli više traume u detinjstvu (CTQ-total) u odnosu na kontrole ( $p = 0,003$ ). Nije bilo statistički značajne razlike u traumatskim iskustvima u detinjstvu između pacijenta i srodnika ( $p = 0,264$ ), kao ni između srodnika i kontrola ( $p = 0,305$ ).

**Tabela 6.** Psihometrijske karakteristike ispitanika

		Pacijenti	Srodnici	Kontrole	Pacijenti vs. Kontrole	Pacijenti vs. Srodnici	Srodnici vs. Kontrole
<b>Skale</b>	Skorovi						
<b>CAPE-P</b>	Srednja vrednost	1,54	1,19	1,23			
	SD	0,40	0,18	0,21	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>	P=0,753
	Medijana	1,45	1,15	1,20			
	Opseg	1 - 2,85	1 - 1,80	1 - 2,30			
<b>CAPE-D</b>	Srednja vrednost	1,85	1,49	1,54			
	SD	0,49	0,28	0,32	<b>P=0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>	P=1,000
	Medijana	1,75	1,50	1,50			
	Opseg	1-3,25	1-2,75	1-2,88			
<b>EPQ-N</b>	Srednja vrednost	13,13	7,89	7,72			
	SD	6,78	4,30	4,58	<b>P&lt;0,001</b>	<b>P&lt;0,001</b>	P = 1,000
	Medijana	13,00	7,00	6,50			
	Opseg	1 – 30	1 – 20	1 – 19			
<b>CTQ-total</b>	Srednja vrednost	1,43	1,29	1,20			
	SD	0,41	0,27	0,25	<b>P=0,003</b>	P=0,264	P=0,305
	Medijana	1,28	1,18	1,12			
	Opseg	1 - 2,72	1 - 2,20	1 - 2,24			

Napomena: Primenjena je Bonferoni korekcija: P<0,025 je podebljano

## 4.2. Razlike u distribuciji genotipa i učestalosti alela ispitivanih polimorfizama između grupa

U našem uzorku nije bilo odstupanja od Hardi-Vajnberg ravnoteže ( $p > 0,05$ ), a frekvencija ređeg alela je bila veća od 0,05 ( $MAF > 0,05$ ). Osnovne karakteristike (pozicija, MAF, HWE) ispitivanih polimorfizama predstavljene su u tabeli 7.

**Tabela 7.** Deskripcija ispitivanih polimorfizama

SNP ID	Pozicija	Redi alel	Uloga	<sup>a</sup> MAF	<sup>b</sup> MAF	HWE			
						Pacijenti	Srodnici	Kontrole	Svi ispitanici
rs9296158	35599305	A	Intron 5	0,359	0,360	0,349	0,736	0,733	0,630
rs3800373	35542476	G	3'UTR	0,325	0,298	0,437	0,083	0,633	0,388
rs9470080	35646435	T	Intron 1	0,363	0,372	0,154	0,590	0,684	0,505
rs737054	35607710	T	Intron	0,225	0,224	0,280	0,218	0,700	0,155
rs6926133	35611598	T	Intron	0,192	0,255	0,825	0,627	0,371	0,748
rs9380529	35707919	T	Intron	0,361	0,496	0,381	0,890	0,303	0,940
rs9394314	35715282	C	Intron	0,265	0,306	0,781	0,536	0,343	0,701
rs2766533	35717713	T	Intron	0,366	0,490	0,304	0,125	0,666	0,600
rs1200498	43535523	T	Intron	0,266	0,204	0,080	0,081	0,260	0,062

Napomena: MAF Učestalost ređeg alela, HWE Hardi-Vajnberg ravnoteža. HWE i <sup>b</sup>MAF predstavljaju rezultate istraživanja. Informacije o poziciji, ulozi i <sup>a</sup>MAF su dobijeni iz baze polimorfizama: *Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP) Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (dbSNP Build ID: 142)*

Analize razlika u distribuciji genotipa ispitivanih polimorfizama između grupa pokazale su graničnu statističku značajnost u distribuciji genotipa polimorfizma rs3800373 između pacijenta i kontrole ( $p=0,041$ ). Analize razlika u distribuciji alela pokazale su da je ređi (“rizični”) G alel polimorfizma rs3800373 učestaliji u grupi pacijenta u odnosu na kontrole ( $p=0,020$ ), dok je veća učestalost ređeg (“rizičnog”) A alela polimorfizma rs9296158 u grupi pacijenata u odnosu na kontrole bila granično statistički značajna ( $p=0,053$ ). Razlike u distribuciji genotipa i alela su prikazane u tabeli 8. Razlike u distribuciji rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama prikazane su u figuri 1.

**Tabla 8.** Razlika u distribuciji genotipa i učestalosti alela između grupa

SNP ID	Genotip	Alel	Pacijenti N (%)	Srodnici N (%)	Kontrole N (%)	Pacijenti vs. Kontrole	Srodnici vs. Kontrole
rs9296158	GG		15 (28,8)	23 (41,8)	24 (47,1)	P=0,190	P=0,658
	GA		28 (53,3)	26 (47,3)	22 (43,1)		
	AA		8 (15,4)	6 (10,9)	4 (7,8)		
		G	58 (56,9)	71 (65,7)	70 (70,0)	P=0,053	P=0,551
		A	44 (43,1)	37 (34,3)	30 (30,0)		
rs3800373	TT		19(36,5)	25 (45,5)	30 (58,8)	P=0,041	P=0,123
	TG		27(51,9)	28 (50,9)	16 (31,4)		
	GG		6 (11,5)	2 (3,6)	3(5,9)		
		T	65 (62,5)	78 (70,9)	76 (77,5)	<b>P=0,020</b>	P=0,275
		G	39 (37,5)	32 (29,1)	22 (22,5)		
rs9470060	CC		16 (30,8)	22 (40,0)	21 (41,2)	P=0,278	P=0,515
	CT		28 (53,8)	27 (49,1)	23 (45,1)		
	TT		5 (9,8)	6 (10,9)	8 (15,4)		
		C	60 (61,22)	71 (64,55)	65 (62,5)	P=0,852	P=0,756
		T	38 (38,78)	39 (35,45)	39 (37,5)		
rs737054	CC		30 (57,7)	25 (45,5)	29 (56,9)	P=0,380	P=0,077
	CT		17 (32,7)	21 (38,2)	18 (35,3)		
	TT		5 (9,6)	9 (16,4)	2 (3,9)		
		C	77	71	76	P=0,853	P=0,291
		T	27	39	22		

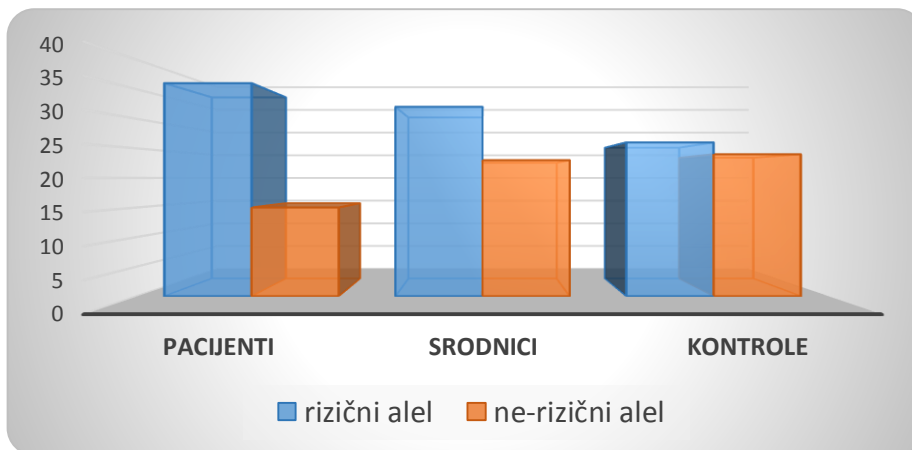
**Tabela 8. (nastavak)** Razlika u distribuciji genotipa i učestalosti alela između grupa

SNP ID	Genotip	Alel	Pacijenti N (%)	Srodnici N (%)	Kontrole N (%)	Pacijenti vs. Kontrole	Srodnici vs. Kontrole
rs6926133	GG		26 (50,0)	35 (63,6)	26 (51,0)	P=0,444	P=0,283
	GT		22 (42,3)	17 (30,9)	21 (41,2)		
	TT		4 (7,7)	3 (5,5)	2 (3,9)		
			G	74	87	73	P=0,860
		T	30	23	25		
rs9380529	TT		20(38,5)	13(23,6)	12(23,5)	P=0,190	P=0,395
	CT		22(42,3)	28(50,9)	28(54,9)		
	CC		10(19,2)	15(25,5)	9(17,6)		
			T	62	54	52	P=0,395
		C	42	58	46		
rs9394314	TT		18(34,6)	20(36,4)	25(49,0)	P=0,182	P=0,138
	CT		26(50,0)	30(54,5)	18(35,3)		
	CC		8(15,4)	5(9,1)	6(11,8)		
			T	62	70	68	P=0,575
		C	44	40	40		
rs2766533	TT		18(34,6)	13(23,6)	11(21,6)	P=0,260	P=0,351
	CT		22(42,3)	33(60,0)	26(51,0)		
	CC		12(23,1)	9(16,4)	12(23,5)		
			T	58	59	48	P=0,397
		C	46	51	50		
rs12200498	CC		39(75,0)	41(74,5)	30(58,8)	P=0,074	P=0,100
	CT		9(17,3)	11(20,0)	18(35,3)		
	TT		4(7,7)	3(5,5)	1(2,0)		
			C	87	93	78	P=0,989
		T	22	17	20		

Napomena: N - ukupan broj osoba sa genotipom/alelom. Bonferoni korekcija je primenjena:  $P < 0,025$  je podebljano,  $P < 0,05$  je u kurzivu.

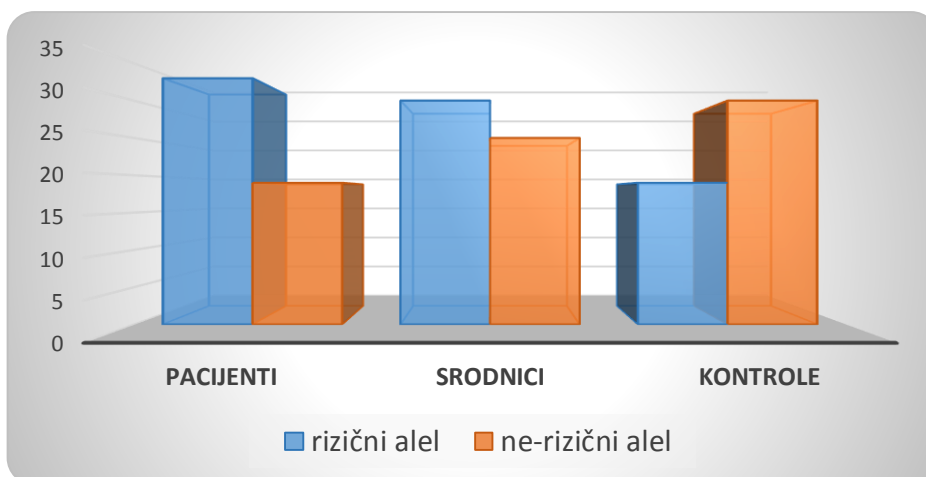
**Figura 1. Razlika u distribuciji rizičnih vs. nerizičnih alela funkcionalnih FKBP5 polimorfizama između grupa;  $p < 0,05$  je podebljano;  $p < 0,1$  je u kurazivu**

a) Distribucija broja ispitanika sa rizičnim A alelom vs. ne-rizičnim G alelom polimorfizma rs9296158



*P=0,057*

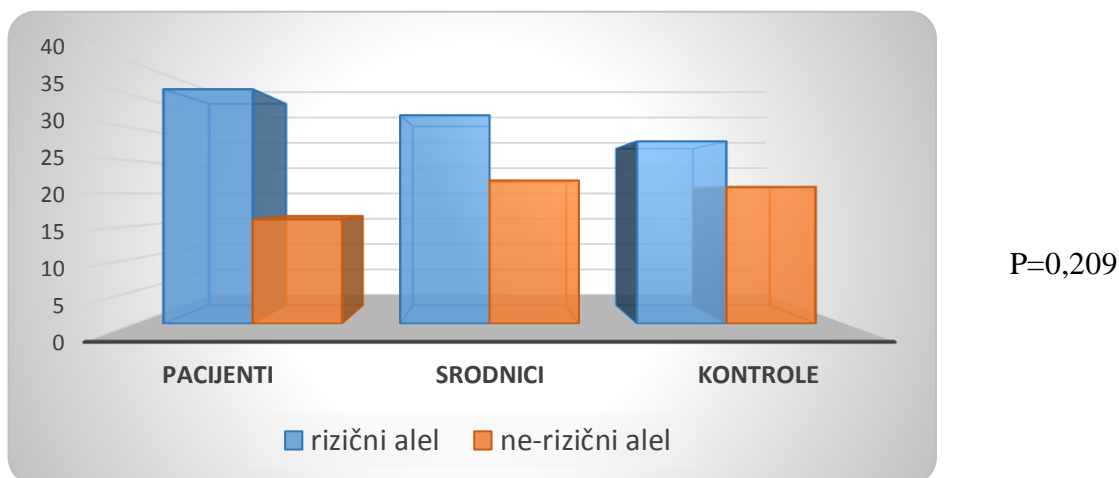
b) Distribucija broja ispitanika sa rizičnim G alelom vs. ne-rizičnim T alelom polimorfizma rs3800373



**P=0,014**



c) Distribucija broja ispitanika sa rizičnim C alelom vs. ne-rizičnim T alelom polimorfizma rs9470080



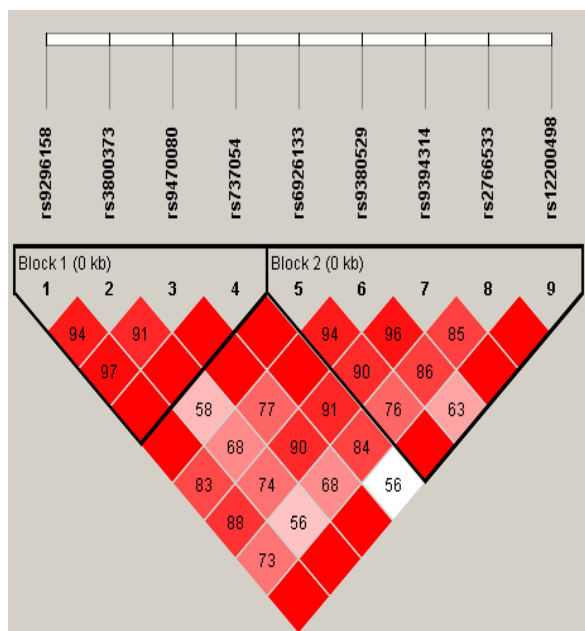
#### 4.3. Razlike u distribuciji haplotipova između grupa

Softverski program *Haploview* generisao je dva haplobloka: blok 1 (rs9296158, rs3800373, rs9470080 i rs737054) i blok 2 (rs6926133, rs9380529, rs9394314, rs2766533 i rs12200498). Prvi blok (haploblok 1) su činili funkcionalni polimorfizmi (rs9296158, rs3800373 i rs9470080) i rs737054. Oko 90% ispitanika u haplobloku 1 imalo je GTCC, AGTC i GTCT kombinaciju haplotipa. AGTC haplotip činila je kombinacija “rizičnih” alela polimorfizama rs9296158 (A alel), rs3800373 (G alel) i rs9470080 (T alel), zbog čega je AGTC haplotip označen kao “rizični”. Kombinacije haplotipa GTCC i GTCT čine “nerizični” aleli zbog čega su oni označeni kao “nerizični” haplotipovi. Analizama učestalosti haplotipova utvrđeno je da je “rizični” AGTC haplotip češći kod pacijenta u odnosu na kontrole (35,5% vs. 21,3%,  $p=0,026$ ). GTCC haplotip, sačinjen od “nerizičnih” alela, bio je učestaliji kod kontrola u odnosu na srodnike (42,8% vs. 29,1%,  $p=0,038$ ), i imao je tendenciju da bude učestaliji kod kontrola u odnosu na pacijente (42,8% vs. 29,7%,  $p=0,053$ ). Takođe, GTCT haplotip (sačinjen od “nerizičnih” alela), je imao tendenciju da bude više prisutan kod srodnika u odnosu na kontrole (35,4% vs. 22,4%,  $p=0,054$ ). Haplotipovi u bloku 2 bili su slične učestalosti kod pacijenta i kontrola, ali je pokazana razlika između srodnika i kontrola. Haplotipovi GTCTC, GTTCC i TTCCC, čija je ukupna učestalost u uzorku bila oko 15%, pokazali su tendenciju da

GTCTC ( $p=0,07$ ) bude učestaliji kod srodnika, i tendenciju da GTTCC ( $p=0,07$ ) i TTCCC ( $p=0,06$ ) budu učestaliji kod kontrola. Povezanost polimorfizama i razlika u distribuciji haplotipova između pacijenta i kontrola prikazana je u figuri 2, a između srodnika i kontrola prikazana je u figuri 3.

Dalja analiza haplotipa, prikazana u tabeli 9, odnosila se na razlike u prisustvu AGTC haplotipa u genomu između grupa, odnosno na prisustvo dve, jedne ili nula kopija AGTC haplotipa u genomu. Grupa ispitanika koja nije imala AGTC haplotip je označena kao grupa “0”, a grupa ispitanika koja je imala jednu ili dve kopije AGTC haplotipa je označena kao grupa “1”. Rezultati ove analize su potvrdili da pacijenti imaju više AGTC kopija u genomu u odnosu na kontrole (64,7% vs. 35,4%,  $p=0,005$ ), dok su se srodnici nalazili u intermedijarnoj poziciji između pacijenta i kontrola (54,5% vs. 35,4%,  $p=0,074$ ).

**Figura 2.** Povezanost polimorfizama i razlika u distribuciji haplotipova između pacijenata i kontrola



	Haplotip	Total %	Pacijenti %	Kontrole %	P
<b>Blok 1</b>	GTCC	36,0	29,7	42,8	0,0531
	AGTC	28,6	35,5	21,3	<b>0,0264</b>
	GTCT	24,3	26,0	22,4	0,5605
	ATTC	7,5	5,9	9,3	0,3606
	GTTC	2,0	1,0	3,1	0,286
	GGCC	1,1	1,1	1,1	0,9807
<b>Blok 2</b>	GCTCC	40,5	39,4	41,7	0,7357
	TTCTC	23,2	25,9	20,4	0,3499
	GTTTT	16,3	15,4	17,2	0,7203
	GTCTC	9,4	12,5	6,2	0,1227
	GTTCC	4,0	2,9	5,2	0,4051
	GCTTT	2,1	1,0	3,2	0,2701
	TTCCC	2,5	1,9	3,1	0,6028

**Figura 3.** Povezanost polimorfizama i razlika u distribuciji haplotipova između kontrola i srodnika

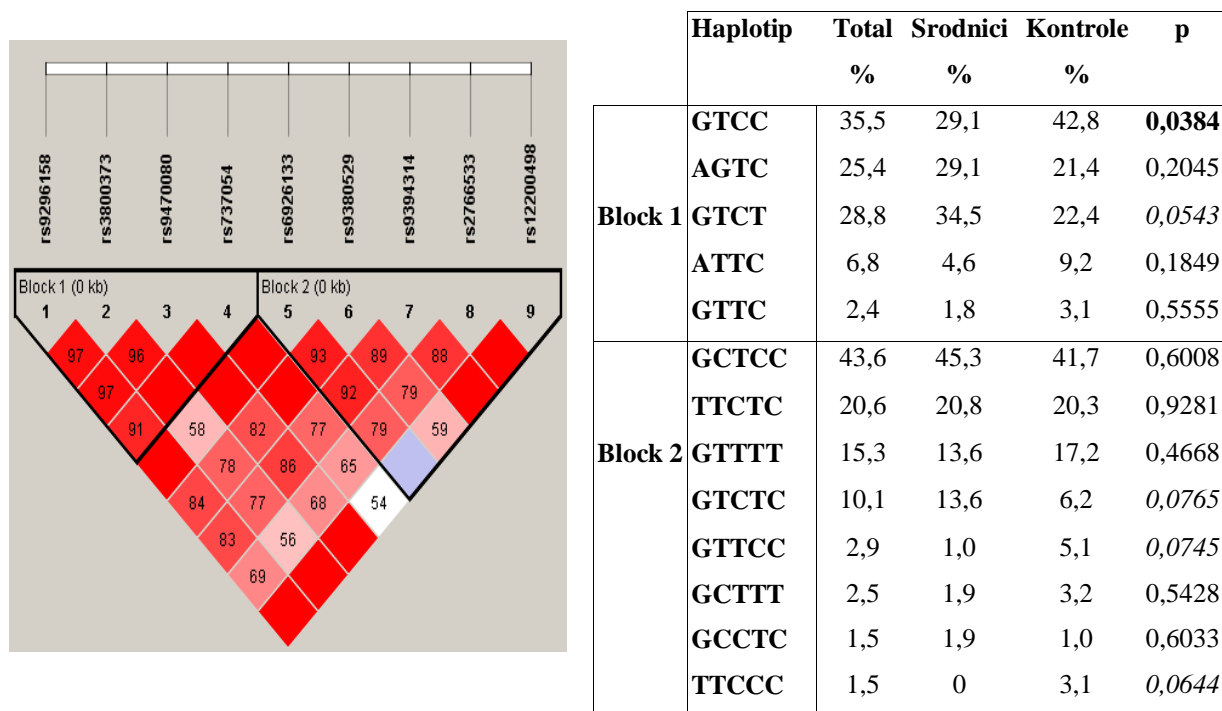


Figura 2 i Figura 3 predstavljaju grafički prikaz gametske neravnoteže povezanosti (LD) između ispitivanih polimorfizama i razliku u distribuciji FKBP5 haplotipova u analiziranom uzorku. Vrednosti svakog kvadratića predstavljaju jačinu LD ( $D'$ ). Boje kvadratića označavaju sledeće: crvena boja znači  $LOD > 2$  i  $D' = 1$ ; nijanse roze boje znače  $LOD > 2$  i  $D' < 1$ ; plava boja znači  $LOD < 2$  i  $D' = 1$ ; bela boja znači  $LOD < 2$  i  $D' < 1$ .  $p < 0,05$  je podebljano;  $p < 0,1$  je u kurazivu.

**Tabela 9.** Razlike u distribuciji AGTC haplotipa između grupa

AGTC hapotip	Pacijenti N (%)	Srodnici N (%)	Kontrole N (%)	Pacijenti vs. Kontrole	Srodnici vs. Kontrole
'1' – jedna ili dve kopije	33 (64,7)	30 (54,5)	17 (35,4)	<b>P=0,005</b>	P=0,074
'0' – nula kopija	18 (35,3)	25 (45,5)	31 (64,6)		

Napomena: N ukupan broj ispitanika sa ili bez AGTC haplotipa. Primenjena je Bonferoni korekcija:  $P < 0,025$  je podebljano.

#### ***4.4. Uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na psihotični poremećaj: dominantni i recesivni genetički modeli***

Rezultati binarne logističke regresije pojedinačnih funkcionalnih polimorfizama i AGTC haplotipa prikazani su u tabeli 10. Dominantni genetički model za polimorfizam rs9296158 je pokazao tendenciju da nosioci “rizičnog” A alela povećavaju rizik za psihozu u Modelu 1 (OR=2,22; 95%CI: 0,977 - 5,025; p=0,057) i Modelu 3 u kome je uključena trauma u detinjstvu (OR=2,69; 95%CI: 0,992 - 7,278; p=0,052). Rezultati dominantnog genetičkog modela za polimorfizam rs3800373 su pokazali da nosioci “rizičnog” G alela povećavaju šansu za bolest u Modelu 1 (OR=2,74; 95%CI: 1,225 - 6,137; p=0,014) i da se rizik povećava skoro dva puta kada se primeni Model 3 u kome je uključena trauma u detinjstvu (OR=4,26; 95%CI: 1,581 - 11,490; p=0,004). Rezultati dominantnog genetičkog modela za polimorfizam rs9470080 pokazali su da rizični “C” aleli teži da poveća šansu za psihotični poremećaj samo kada je uključeno prisustvo traume u detinjstvu u Modelu 3 (OR=2,37; 95%CI: 0,878 - 6,396; p=0,088). Rezultati uticaja AGTC haplotipa su pokazali da nosioci svih rizičnih alela u jednom ili oba lanca DNK povećavaju šansu za bolest 3 puta (OR=3,34; 95%CI: 1,466 - 7,624 p=0,004), dok se taj rizik povećava na čak 5 puta veću šansu za bolest kada je pored uticaja AGTC haplotipa uključena i trauma u detinjstvu u Modelu 3 (OR=5,19; 95%CI: 1,871 - 14,403; p=0,002). Interakcija funkcionalnih polimorfizama i traume u detinjstvu nije uticala na rizik od psihotičnog poremećaja (tabela 11).

**Tabela 10.** Uticaj rizičnih alela FKBP5 funkcionalnih polimorfizama i AGTC “rizičnog” haplotipa na podložnot za psihotičan poremećaj

SNP	Genetički model	Model 1		Model 2		Model 3	
		Sirov OR (95% CI)	P value	<sup>c</sup> Prilagođen OR (95% CI)	P value	<sup>d</sup> Prilagođen OR (95%CI)	P value
rs9296158	<sup>a</sup> Recesivni	0,467 (0,131 to 1,665)	0,241	0,347 (0,089 to 1,357)	0,128	0,293 (0,070 to 1,218)	0,091
	<sup>b</sup> Dominantan	2,215 (0,977 to 5,025)	0,057	0,462 (0,188 to 1,135)	0,092	2,687 (0,992 to 7,278 )	0,052
rs3800373	<sup>a</sup> Recesivni	0,500 (0,188 to 2,121)	0,347	0,343 (0,074 to 1,598)	0,173	0,299 (0,060 to 1,486)	0,140
	<sup>b</sup> Dominantan	2,742 (1,225 to 6,137)	<b>0,014</b>	2,894 (1,195 to 7,010)	<b>0,019</b>	4,261 (1,581 to 11,490)	<b>0,004</b>
rs9470080	<sup>a</sup> Recesivni	1,600 (0,485 to 5,275)	0,440	2,746 (0,757 to 9,956)	0,124	2,922 (0,769 to 11,104)	0,115
	<sup>b</sup> Dominantan	1,688 (0,746 to 3,819)	0,209	1,822 (0,744 to 4,463)	0,189	2,370 (0,878 to 6,396)	0,088
<b>Haplotip</b>							
AGTC	‘0’ – nula kopija	1,000	Ref.	1,000	Ref.	1,000	Ref.
	‘1’ – jedna ili dve kopije	3,343 (1,466 to 7,624)	<b>0,004</b>	3,429 (1,394 to 8,437)	<b>0,007</b>	5,191 (1,871 to 14,403)	<b>0,002</b>

Napomena: OR odnos šansi, CI interval poverenja, P<0,05 predstavljen je podebljano, P<0,1 predstavljen je u kurazivu

<sup>a</sup>AA+Aa vs. aa, <sup>b</sup>Aa + aa vs. AA; A- češći alel, a – ređi (rizičan) alel

<sup>c</sup>Prilagođen odnos šansi za pol, starost i CAPE-D

<sup>d</sup>Prilagođen odnos šansi za pol, starost, CAPE-D i CTQ-total

**Tabela 11.** Efekat interakcije rizičnih FKBP5 genskih varijanti (SNP/haplotip) i traume u detinjstvu na psihotični poremećaj

SNP/Haplotip	Sirovi rezultati			<sup>a</sup> Prilagođeni rezultati		
	OR	95% CI	P value	OR	95%CI	<sup>a</sup> P value
<b>rs9296158</b> (nosioci A alela)	1,038	0,917 to 1,175	0,551	1,008	0,883 to 1,150	0,906
<b>rs3800373</b> (nosioci G alela)	1,080	0,955 to 1,221	0,222	1,044	0,914 to 1,193	0,526
<b>rs9470080</b> (nosioci T alela)	0,966	0,854 to 1,092	0,577	0,990	0,869 to 1,128	0,881
<b>AGTC Haplotip</b> (1 ili 2 kopije)	0,930	0,821 to 1,053	0,252	0,916	0,838 to 1,101	0,566

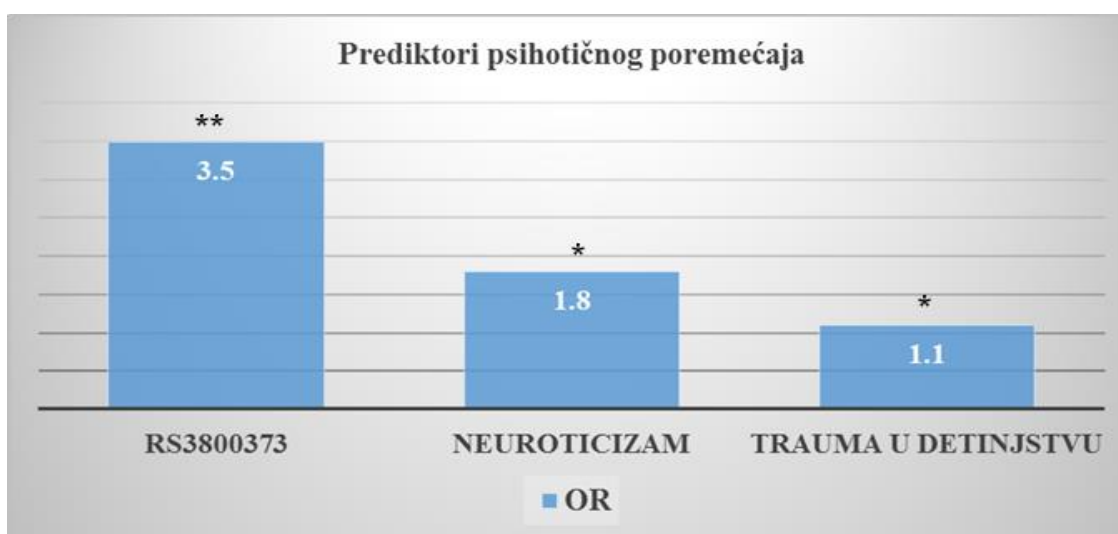
Napomena: <sup>a</sup>P vrednosti su prilagođene za pol, starost i CAPE- D

#### ***4.5. Neuroticizam, trauma u detinjstvu i rizične FKBP5 genske varijante kao prediktori psihotičnog poremećaja***

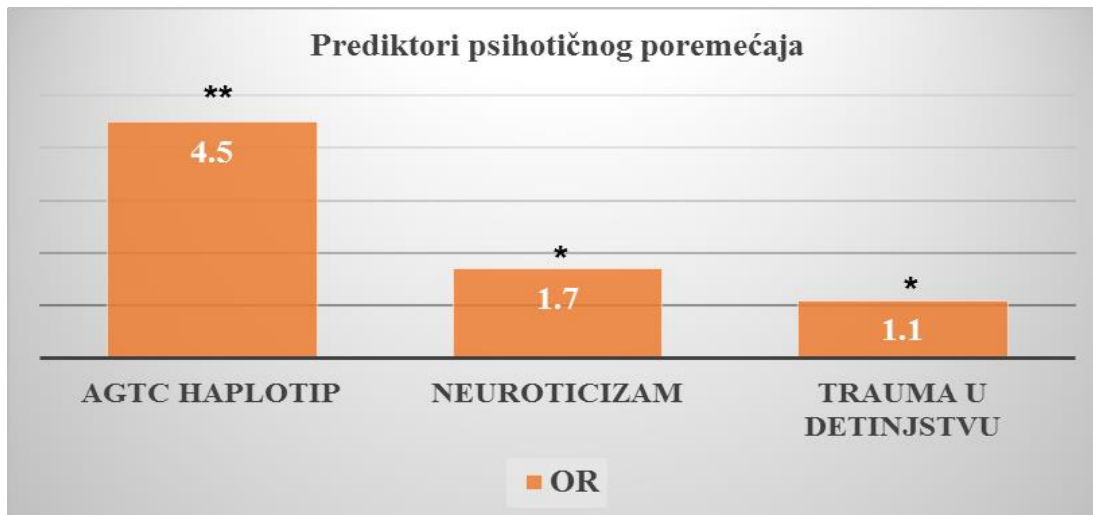
Rezultati modela binarne logističke regresije, kada su uključeni trauma u detinjstvu, pol i godine starosti, pokazali su da trauma u detinjstvu jeste prediktor psihotičnog poremećaja i da povećava šansu za bolest 1,1 puta (OR=1,09; 95%CI: 1,03-1,15; p=0,003). Takođe, u modelu sa neuroticizmom, polom i godinama starosti, dobijeni su rezultati da viši nivo neuroticizma povećava 2,6 puta podložnost za psihotičan poremećaj (OR=2,64; 95%CI: 1,60-4,36; p<0,001). Uključivanjem traume u detinjstvu u model rezultati su bili slični, odnosno neuroticizam je bio prediktor bolesti sa približno istim rizikom kao i u individualnom modelu (OR=2,25; 95%CI: 1,34-3,37; p=0,002), dok je trauma kao prediktor postala granično statistički značajna ali sa sličnim efektom na bolest (OR=1,05; 95%CI: 0,99-1,12; p=0,06).

Kada se u modelu binarne regresije uključe sva tri faktora rizika za psihozu (biološki i psihosocijalni), dobijenu su rezultati da su i trauma u detinjstvu, i neuroticizam i rizične FKBP5 genske varijante (rs3800373 i AGTC haplotip) jedinstveni prediktori za bolest, od kojih genetički faktori imaju najjači uticaj. Funkcionalni polimorfizmi rs9296158 i rs9470080 ne predstavljaju u ovom modelu statistički značajne prediktore. Dakle, u modelu sa funkcionalnim polimorfizmom rs3800373 rangiranje prediktivnih faktora je sledeće (figura 4): nosioci rizičnog G alela imaju 3,5 puta veći rizik za bolest (OR=3,51; 95%CI: 1,25- 9,82; p=0,017); viši nivo neuroticizma povećava rizik 1,8 puta (OR=1,84; 95%CI: 1,07-3,18; p=0,027); trauma u detinjstvu povećava šansu za bolest 1,1 puta (OR=1,07; 95%CI: 1,00-1,14; p=0,047). Takođe, u modelu sa AGTC haplotipom rangiranje prediktivnih faktora je sledeće (figura 5): nosioci jedne ili dve kopije AGTC haplotipa imaju 4,5 puta veći rizik za bolest (OR=4,47; 95%CI: 1,53-13,07; p=0,006); neuroticizam povećava šansu za bolest 1,7 puta ali je na granici statističke značajnosti (OR=1,70; 95%CI: 0,98-2,95; p=0,059); trauma u detinjstvu povećava rizik 1,07 puta (OR=1,07; 95%CI: 1,00-1,14; p=0,036);

**Figura 4.** Prediktori psihotičnog poremećaja kada su u modelu binarne logističke regresije uključeni rs3800373, neuroticizam, trauma u detinjstvu, pol i godine starosti.  
\*\*p<0,01; \*p<0,05



**Figura 5.** Prediktori psihotičnog poremećaja kada su u modelu binarne logističke regresije uključeni AGTC haplotip, neuroticizam, trauma u detinjstvu, pol i godine starosti. \*\* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,05$ .



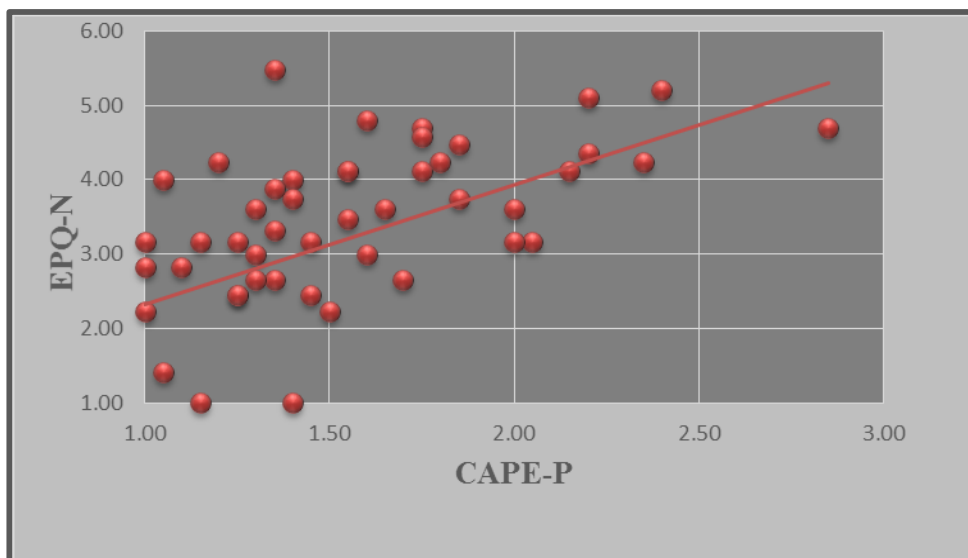
#### ***4.6. Povezanost neuroticizma, psihotičnih iskustava i traume u detinjstvu***

Spirmanova korelacija pokazala je jaku povezanost neuroticizma sa pozitivnim psihotičnim iskustvima kod pacijenata ( $r=0,583$ ;  $p < 0,001$ ) i srodnika ( $r=0,339$ ;  $p=0,013$ ), ali ne i kod zdravih kontrola ( $r=0,204$ ;  $p=0,164$ ). Dalje analize korelacija pokazale su da je trauma u detinjstvu jako povezana sa psihotičnim iskustvima kod sve tri grupe ispitanika (pacijenti:  $r=0,526$ ;  $p < 0,001$ ; srodnici:  $r=0,471$ ,  $p < 0,001$ ; kontrole:  $r=0,339$ ;  $p=0,018$ ). S druge strane, trauma u detinjstvu povezana je sa neuroticizmom kod zdravih ispitanika (srodnici:  $r=0,354$ ;  $p=0,012$ ; kontrole:  $r=0,282$ ;  $p=0,049$ ), ali ne i sa neuroticizmom kod pacijenata ( $r=0,191$ ;  $p=0,204$ ). Linerana regresija je potvrdila rezultate korelacija između psihotičnih iskustava, neuroticizma, i traume u detinjstvu kod pacijenta, srodnika i kontrola. Grafički prikaz rezultata linerane regresije predstavljeni su u figuri 6 (neuroticizam kao prediktor psihotičnih iskustava), figuri 7 (trauma u detinjstvu kao prediktor psihotičnih iskustava), i figuri 8 (trauma u detinjstvu kao prediktor neuroticizma), a analize su kontrolisane za remetilački uticaj pola i uzrasta.



**Figura 6. Neuroticizam (EPQ-N)\* kao prediktor psihotičnih simptoma (CAPE-P) u zavisnosti od pripadnosti grupi; \*varijabla neuroticizma je transformisana dekadnim logaritmovanjem;  $p < 0,05$  je podebljano.**

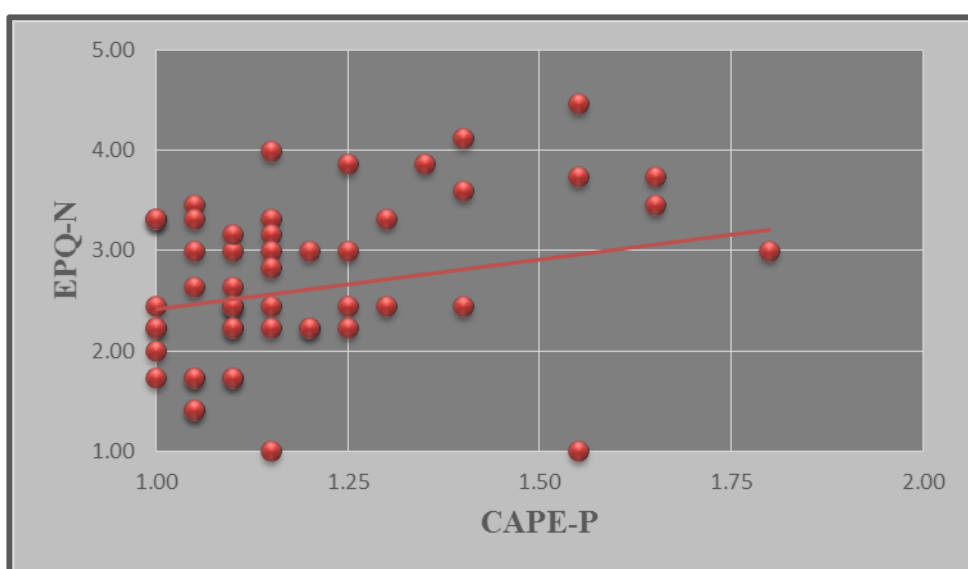
a) Pacijenti sa psihotičnim poremećajem



**$R^2=0,301$**

**$P < 0,001$**

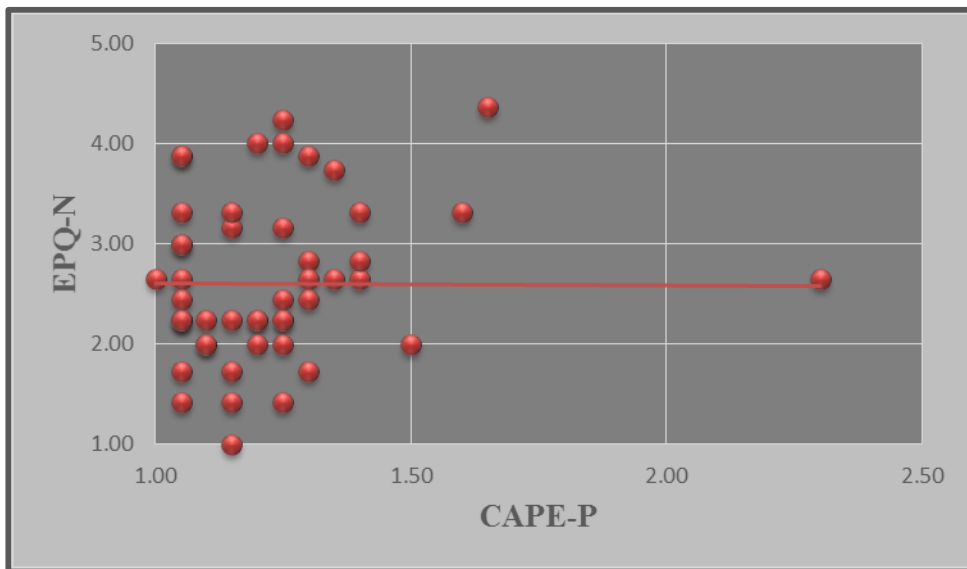
b) Srodnici



**$R^2=0,252$**

**$P=0,003$**

c) Kontrole

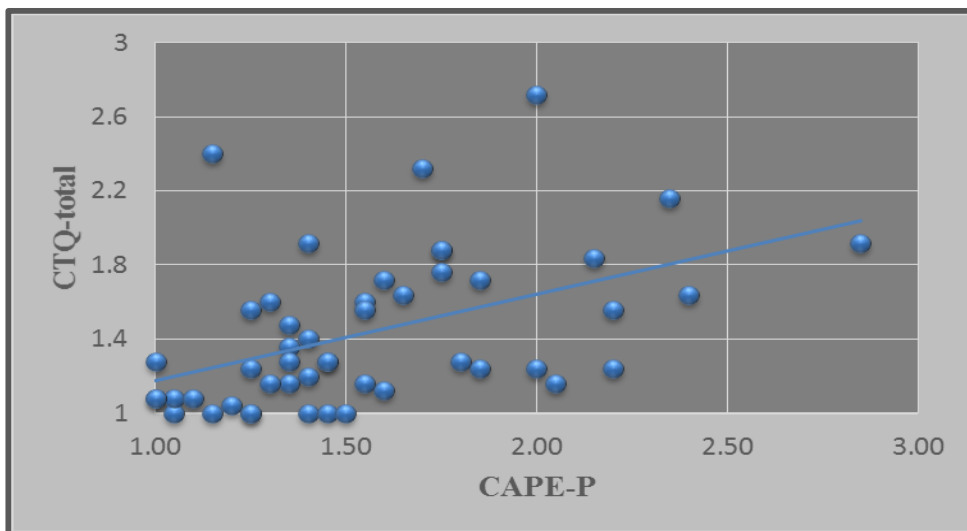


$R^2=0,035$

$P=0,224$

**Figura 7. Trauma u detinjstvu (CTQ-total) kao prediktor psihotičnih iskustava (CAPE-P) u zavisnosti od pripadnosti grupi;  $p<0,05$  je podebljano.**

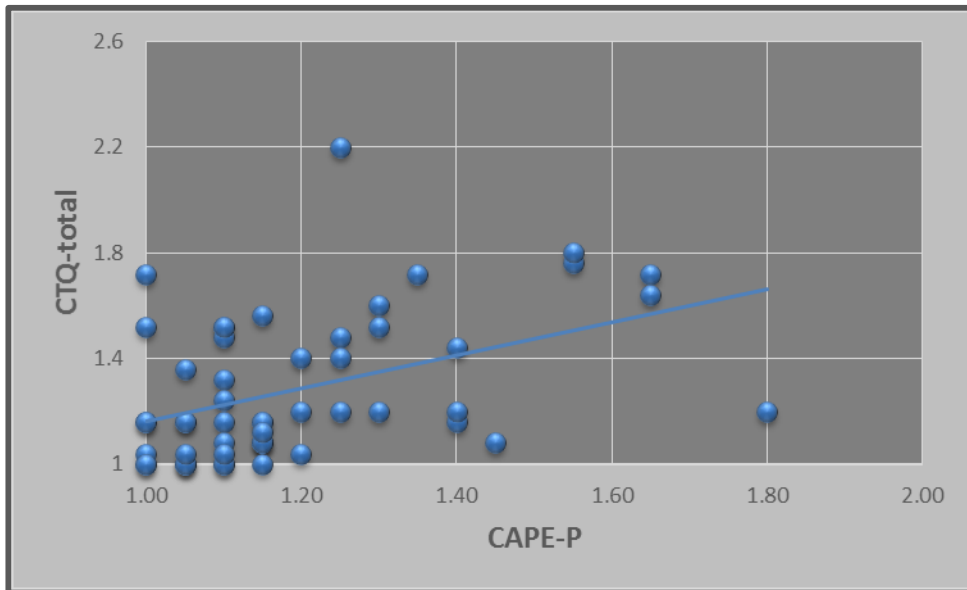
a) Pacijenti sa psihotičnim poremećajem



$R^2=0,223$

$P=0,001$

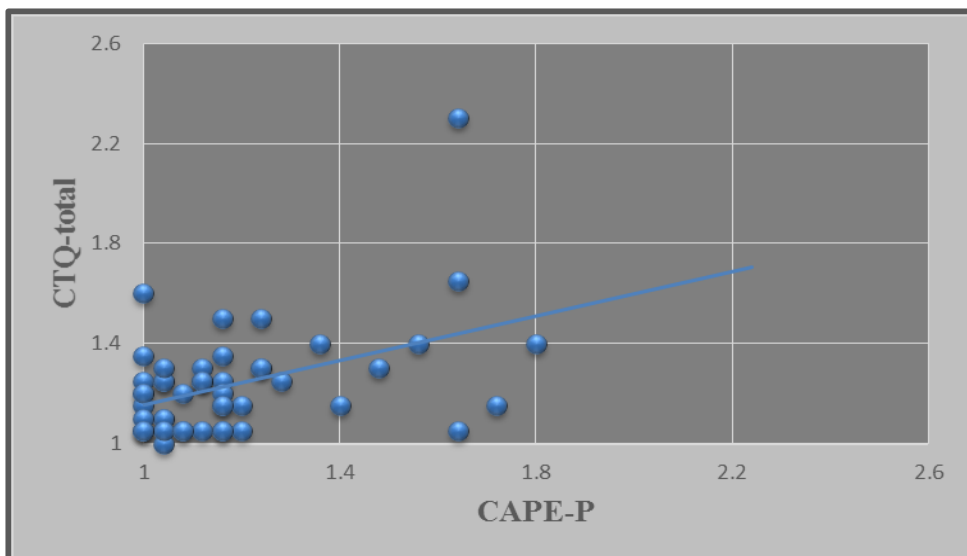
b) Srodnici



$R^2=0,249$

$P=0,003$

c) Kontrole

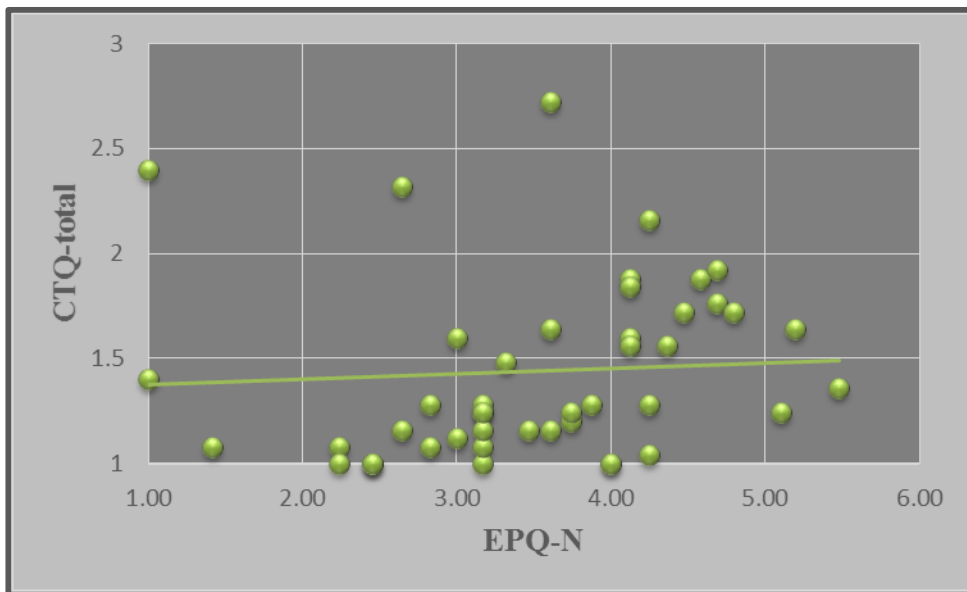


$R^2=0,202$

$P=0,002$

**Figura 8. Trauma u detinjstvu (CTQ-total) kao prediktor neuroticizma (EPQ-N)\* u zavisnosti od pripadnosti grupi; \*varijabla neuroticizma je transformisana dekadnim logaritmovanjem;  $p < 0,05$  je podebljano.**

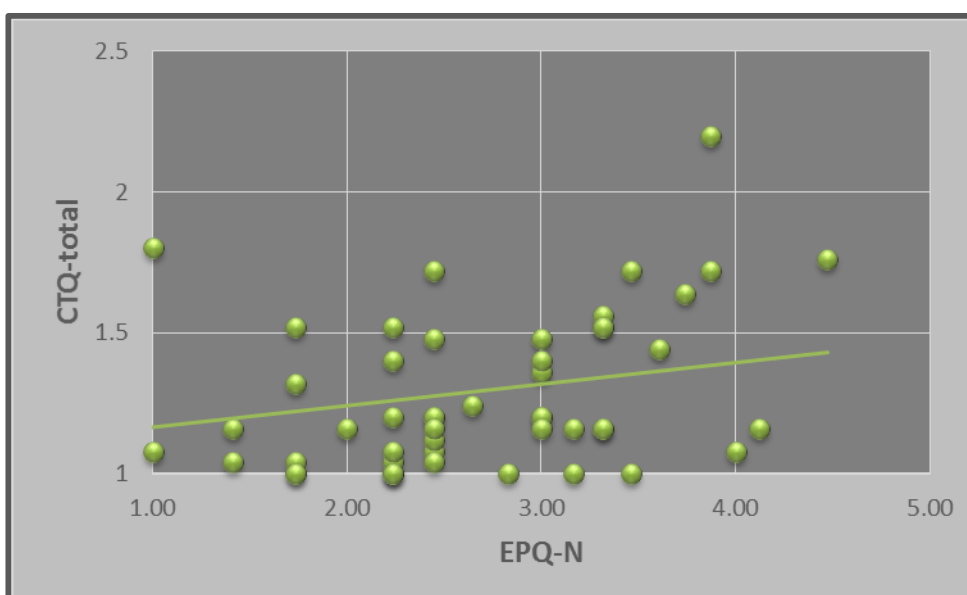
a) Pacijenti sa psihotičnim poremećajem



$R^2=0,050$

$P=0,218$

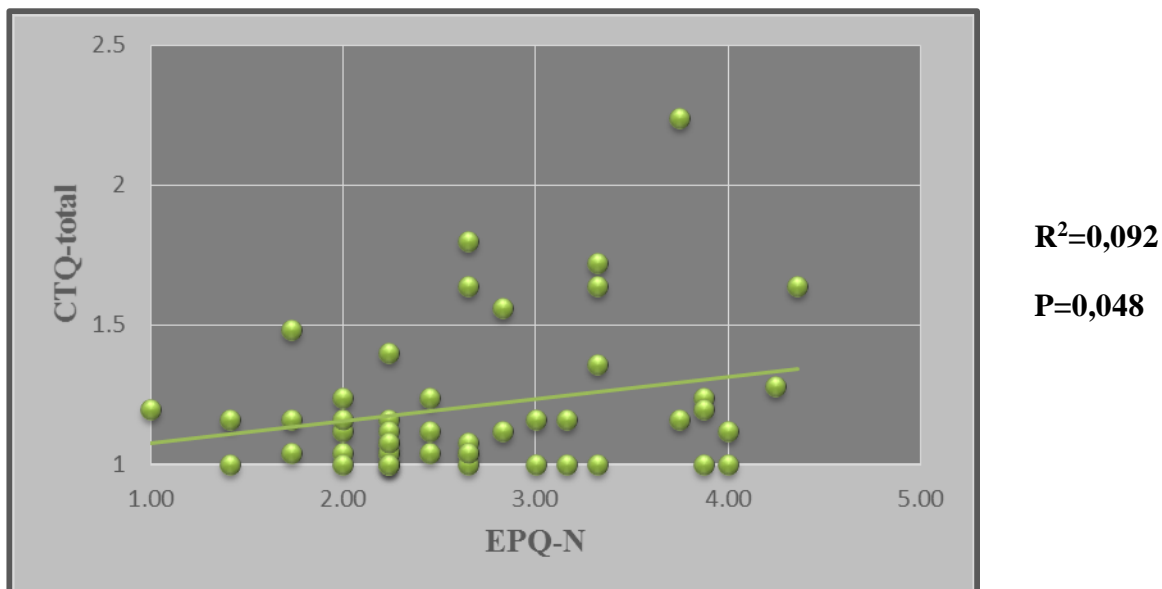
b) Srodnici



$R^2=0,239$

$P=0,019$

c) Kontrole



#### 4.7. Uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na fenotip

Analize fenotipa rađene su na celom uzorku zbog dimenzionalnog pristupa psihotičnim poremećajima, tj. na osnovu dokaza o distribuciji simptomatologije na kontinuumu od asimptomatskih stanja, preko subkliničkih manifestacija simptoma, do jasnih klinički manifestnih simptoma kod osoba sa dijagnozom psihotičnog poremećaja. Takođe, dimenzionalnim pristupom se postiže veća varijabilnost fenotipa, a time i senzitivnost za detekciju subkliničkih fenomena kao što su psihotična iskustva (Kelleher i Cannon, 2011). Rezultati svih analiza su kontrolisani za remetilački uticaj pola, uzrasta, pripadnosti grupi, familijarne povezanosti (*Family ID*), i CAPE-D. Analize su prvo rađene na celom uzorku, a zatim samo kod zdravih ispitanika (kontrolne i srodnici).

#### 4.7.1. Uticaj rizičnih alela i AGTC haplotipa na neuroticizam

Analize na celom uzorku pokazale su jaku pozitivnu povezanost izmedju prisustva rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama i rizičnog AGTC haplotipa i neuroticizma (tabela 12). Preciznije, linearni mešani model je pokazao da su ređi “rizični” aleli polimorfizama rs9296158 ( $b=0,338$ ,  $p=0,003$ ), rs3800373 ( $b=0,320$ ,  $p=0,006$ ), i rs9470080 ( $b=0,317$ ,  $p=0,006$ ), kao i AGTC haplotipa ( $b=0,342$ ,  $p=0,004$ ) prediktori višeg neuroticizma. Kada su iz analiza isključeni pacijenti, rezultati lineranog mešovito modela bili su u skladu sa prethodnim, odnosno potvrdili su da su rizični aleli polimorfizama rs9296158 ( $b=0,293$ ,  $p=0,029$ ), rs3800373 ( $b=0,306$ ,  $p=0,025$ ), rs9470080 ( $b=0,295$ ,  $p=0,030$ ) i AGTC haplotip ( $b=0,310$ ,  $p=0,027$ ) prediktori višeg neuroticizma.

**Tabela 12.** Linearni mešani model: FKBP5 rizične varijante kao prediktori neuroticizma

SNP/Haplotip	Svi ispitanici			Zdravi ispitanici		
	Standardizovan koeficijent ( <i>b</i> )	95% CI	<sup>a</sup> P value	Standardizovan koeficijent ( <i>b</i> )	95% CI	<sup>b</sup> P value
<b>rs9296158</b> (nosioci A alela: AA+GA)	0,338	0,113 to 0,562	<b>0,003</b>	0,293	0,029 to 0,556	<b>0,029</b>
<b>rs3800373</b> (nosioci G alela: GG+TG)	0,320	0,095 to 0,545	<b>0,006</b>	0,306	0,038 to 0,573	<b>0,025</b>
<b>rs9470080</b> (nosioci T alela: TT+CT)	0,317	0,091 to 0,544	<b>0,006</b>	0,295	0,029 to 0,562	<b>0,030</b>
<b>AGTC haplotip</b> (nosioci jedne ili dve kopije)	0,342	0,113 to 0,571	<b>0,004</b>	0,310	0,036 to 0,584	<b>0,027</b>

Napomena: Zdravi ispitanici: srodnici+kontrole,  $P<0,05$  je podebljano

<sup>a</sup>P vrednosti su prilagodene za pol, starost, pripadnost grupi, Family ID i CAPE-D

<sup>b</sup>P vrednosti su prilagodene za pol, starost, CAPE-D i pripadnost grupi

#### 4.7.2. Uticaj rizičnih alela i AGTC haplotipa na psihotična iskustva

Analize na celom uzorku nisu pokazale povezanost prisustva rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama niti rizičnog AGTC haplotipa sa višim vrednostima psihotičnih iskustava (tabela 13). Takođe, analize zdravih ispitanika nisu pokazale direktnu vezu između rizičnih FKBP5 genskih varijanti i subkliničkih psihotičnih simptoma.

**Tablela 13.** Linearni mešoviti model: FKBP5 rizične genske varijante kao prediktori psihotičnih iskustava

SNP/Haplotip	Svi ispitanici			Zdravi ispitanici		
	Koeficijent ( <i>b</i> )	95% CI	<sup>a</sup> P value	Koeficijent ( <i>b</i> )	95%CI	<sup>b</sup> P value
<b>rs9296158</b> (nosioci A alela: AA+GA)	-0,038	-0,130 do 0,054	0,420	-0,044	-0,121 to 0,032	0,256
<b>rs3800373</b> (nosioci G alela: GG+TG)	-0,027	-0,119 do 0,064	0,554	-0,023	-0,102 to 0,055	0,559
<b>rs9470080</b> (nosioci T alela: TT+CT)	-0,030	-0,124 do 0,062	0,515	-0,031	-0,110 to 0,047	0,425
<b>AGTC haplotip</b> (nosioci jedne ili dve kopije)	-0,026	-0,120 do 0,067	0,582	-0,024	-0,104 to 0,056	0,556

Napomena: Zdravi ispitanici: srodnici+kontrole,  $P < 0,05$  je podebljano

<sup>a</sup>P vrednosti su prilagođene za pol, starost, pripadnost grupi, i porodičnu povezanost

<sup>b</sup>P vrednosti su prilagođene za pol, starost, i porodičnu podložnost za psihotični poremećaj

## 5. DISKUSIJA

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su biološki (rizične FKBP5 genske varijante) i psihosocijalni (trauma u detinjstvu i neuroticizam) faktori rizika prediktori psihotičnog poremećaja. Analize njihove međusobne povezanosti podržavaju dijateza-stres model psihotičnog poremećaja, odnosno da pacijenti imaju biološku podložnost (rizične FKBP5 genske varijante) za povišenu senzitivnost na stres (neuroticizam), kao i da sredinski faktor (trauma u detinjstvu) jeste moderator genetičkog uticaja na samu bolest. Sistematično su predstavljene tri linije dokaza:

- 1) Genetički i psihosocijalni faktori su individualni prediktori psihotičnog poremećaja. Potvrdili smo uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na podložnost za psihotičan poremećaj, posebno kada je u model uključena trauma u detinjstvu. Aditivan efekat traume podržava koncept dijateza-stres modela, odnosno potvrđuje povezanost biološke senzitivnosti HPA sistema i stresogenih faktora. Takođe, naglasili smo neophodnost da efekat sredinskih faktora bude uključen u genetičke studije zbog mogućeg uticaja na genetičku predispoziciju.
- 2) Naša studija je prva studija koja je ispitivala distribuciju FKBP5 haplotipova kod pacijenta sa psihotičnim poremećajem i njihovih srodnika, a zatim poredila sa distribucijom haplotipova kod zdravih kontrola. Po prvi put je pokazano da je veća učestalost “rizičnog” haplotipa prisutna kod pacijenata, dok su “nerizični” haplotipovi više zastupljeni kod srodnika i kontrola.
- 3) Potvrdili smo rezultate prethodne studije (Boyette i sar., 2013) da postoji jaka povezanost između neuroticizma, kao fenotipa za povišenu stres-senzitivnost, i psihotičnih iskustava kod pacijenta i srodnika, što sugeriše o naslednom (genetičkom) faktoru ove veze. Genetičke analize su to i potvrdile, otkrivajući da postoji jak uticaj rizičnih alela i rizičnog haplotipa FKBP5 gena na više vrednosti neuroticizma. Dakle, moguće je da je povišena stres-senzitivnost nasledna, što takođe ukazuje i da postoji genetička predispozicija za dijateza-stres mehanizam nastanka psihotičnog poremećaja.

Rezultati ispitivanja faktora rizika koji utiču na podložnost za psihotičan poremećaj su potvrdili nalaze iz literature da su psihosocijalni faktori, neuroticizam i trauma u



detinjstvu, prediktori psihotičnog poremećaja (van Os i Jones, 2001, Heins i sar, 2011). Zanimljivo, uticaj na bolest nije se menjao kada su oba psihosocijalna faktora bila uključena u model, što do sada nije rađeno u istraživanjima, čime smo potvrdili da su oni zaista jedinstveni, odnosno individualni prediktori psihotičnog poremećaja. Posebno su značajni nalazi regresionog modela u kome smo uključili zajedno biološke (rizične FKBP5 geneske varijante) i psihosocijalne faktore rizika, i koji su pokazali da svaki faktor rizika pojedinačno utiče na bolest. Rangiranjem njihovog efekta na podložnost za psihotičan poremećaj dobili smo da su genetičke varijable rs3800373 (OR=3,51; p=0,017) i AGTC haplotip (OR=4,47; p=0,006) najjači prediktori bolesti, zatim neuroticizam (OR=1,84; p=0,027), i na kraju trauma u detinjstvu (OR=1,07; p=0,047). Uticaj FKBP5 gena na bolest pokazan je i kroz modele koji su ispitivali dominantan i recesivan genetički efekat, u zavisnosti od prisustva odnosno odsustva traume u detinjstvu. Dominantni genetički model za polimorfizme rs3800373 i rs9296158, koji je poredio rizik za bolest kod nosilaca ređeg alela (Aa, aa) u odnosu na homozigote za češći alel (AA), pokazao je direktan genetički uticaj rizičnog alela G polimorfizma rs3800373, i rizičnog alela A polimorfizma rs9296158. Odnos šansi se povećavao sa 2 na skoro 3 puta veći rizik za bolest kod nosioca A rizičnog alela polimorfizma rs9296158 kada je u model uključena trauma u detinjstvu, čime smo pokazali aditivni efekat sredinskog uticaja na genetičku predispoziciju. Još jači efekat traume pokazan je za polimorfizam rs3800373. Naime, odnos šansi se povećavao sa 2 na 4 puta veći rizik za bolest kada je u model uključena trauma u detinjstvu.

Naši rezultati udruženog efekta traume i FKBP5 gena u skladu su sa prethodno objavljenim rezultatima u literaturi koji navode da rizične FKBP5 genske varijante utiču na rizik za psihozu jedino u prisustvu stresa. Na primer, kolege iz Holandije su prvi dokazali da GxE interakcija utiče na kliničke i subkliničke psihotične simptome (Collip i sar, 2013). U njihovoj studiji sredinski stresor je bila trauma u detinjstvu, kao i u našem istraživanju, a nosioci ređih tj. rizičnih alela polimorfizama rs9296158 i rs471396 su posmatrani kao nosioci genskog rizika. Mi nismo dobili efekat interakcije A alela polimorfizma rs9296158 i traume, već je trauma u detinjstvu u našem uzorku imala aditivan efekat na bolest. Jedno od mogućih objašnjenja jeste da su pacijenti u našoj studiji imali znatno manje traume u detinjstvu u odnosu na pacijente iz Holandije. Srednja vrednost traume u našem uzorku je bila 1,4, a opseg 1-2,7 (vrednosti pitanja od 1 do 5),

dok je u studiji Collip i saradnika srednja vrednost traumatizacije u detinjstvu bila 1,7 a opseg 0-3,2 (vrednosti pitanja od 0 do 4). S druge strane, Ajnakina i saradnici pokazali su, kao i naša studija, aditivan efekat stresa i FKBP5 gena na razvoj psihotičnih poremećaja (Ajnakina i sar., 2014). Naime, rezultati njihovog istraživanja pokazali su direktan uticaj rizičnog T alela polimorfizma rs1360780 u dominantnom genetičkom modelu, kada su u model uključeni stresogeni faktori kao što je razvod roditelja i zloupotreba kanabisa. Naši rezultati dobijeni analizom dominantnog genetičkog modela za polimorfizam rs3800373 u skladu su sa njihovim nalazima. Preciznije, sirovi rezultati našeg dominantnog genetičkog modela (OR=2,74; 95%CI: 1,22–6,14; p=0,014) veoma su slični njihovim prilagođenim rezultatima za stresne faktore kada je primenjen dominantan genetički modela za rs1360780 (OR=2,81; 95%CI: 1,23–6,43; p=0,002). Konzisteno sa njihovim nalazima, rizik za psihotične poremećaje u našem uzorku povećao se kada je primenjen prilagođen model za trauma u detinjstvu (OR=4,26; p=0,004). Takođe, naši genetički modeli bili su kontrolisani za depresivne simptome, kao što je to bio slučaj kod kolega Collip i saradnika, dok je kod Ajnakine i saradnika nedostatak podataka o depresivnoj simptomatologiji i njihovo uključivanje u genetičke analize bilo jedno od ograničenja studije. Slični rezultati za različite polimorfizme u navedenim studijama su očekivani s obzirom da su dati funkcionalni polimorfizmi (rs1360780, rs9296158, rs471396 i rs3800373) snažno povezani u haplobloku (Binder i sar., 2008).

Brojne studije govore o uticaju rizičnih FKBP5 genskih varijanti na psihijatrijske poremećaje čija je etiopatogeneza povezana sa stresom. Prvi rezultati o uticaju ređih (“rizičnih”) alela funkcionalnih polimorfizama FKBP5 gena na psihopatologiju objavljeni su 2004. godine, kada je pokazan efekat na depresiju i odgovor na terapiju, kao i uticaj na biološke korelate funkcije HPA osovine (Binder i sar., 2004). Nakon istraživanja Binder i saradnika, FKBP5 je potao važan gen kandidat u studijama interakcije gena i sredinskih faktora (GxE). Tada počinje era istraživanja FKBP5 gena, a pre svega u depresiji i posttraumatskom stresnom poremećaju (PTSP). Tako, pokazana je veća učesatlost rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama kod pacijenta u odnosu na kontrole, kao i da prisustvo rizičnog alela povećava šansu za depresivno oboljenje (Lekman i sar., 2008; Lavebratt i sar., 2010; Szczepankiewicz i sar., 2014). Skorašnja meta-analiza je pažljivim ispitivanjem do sada objavljenih istraživanja to i potvrdila: ređi “rizični” aleli funkcionalnih polimorfizama rs1360780 (T alel) i rs3800373 (G alel)

povećavaju šansu za nastanak depresivnog poremećaja (Rao i sar., 2016). S druge strane, veliki broj studija pokazao je da rizične genske varijante imaju uticaj isključivo u prisustvu traume. Rezultati 10-godišnje prospektivne studije pokazali su veću incidencu depresivnog poremećaja kod osoba koje su homozigoti za rizičan alel funkcionalnih polimorfizama rs1360780 (T alel), rs3800373 (G alel), rs9296158 (A alel), rs9470080 (T alel), i rs4713916 (A alel), kada su doživeli stresne događaje tokom detinjstva (Zimmermann i sar., 2011). Posebno je istaknuto, kroz različite studije, da je trauma doživljena u detinjstvu sredinski stresor koji povećava rizik za depresivne simptome i depresivni poremećaj kod osoba koje su nosioci rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama FKBP5 gena (Appel i sar., 2011; Dackis i sar., 2012; Kohrt i sar., 2015; Scheuer i sar., 2016). Jedno od mogućih objašnjenja jeste da rana trauma, odnosno trauma u detinjstvu, ima uticaj na epigenetske promene u FKBP5 genu koje predstavljaju jedan od mehanizama regulacije FKBP5 ekspresije (Zannas i sar., 2014).

Veliki broj studija potvrdio je uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na PTSP. Prvo istraživanje FKBP5 polimorfizama i PTSP-a sprovedeno je 2008. godine. Rezultati studije su pokazali da nosioci rizičnih alela polimorfizama rs1360780, rs9296158, rs3800373, i rs9470080 ne utiču direktno na pojavu bolesti i težinu simptoma, već da isključivo interakcija alela i traume ima snažan efekat kao prediktor posttraumatskog stresnog poremećaja i težine simptomatologije (Binder i sar., 2008) Takođe, dato istraživanje je primenilo deksametazonski supresivni test (DST) na pacijente sa PTSP i zdrave kontrole, i otkrilo je da prisustvo rizičnih alela i traume kod pacijenata dovodi do smanjenog odgovora kortizola na DST, što govori u prilog pojačane senzitivnosti GR za kortizol, dok je kod kontrola sa rizičnim alelom i doživljenom traumom u detinjstvu pokazan povišen odgovor kortizola odnosno GR rezistentnost. Dobijeni rezultati u skladu su sa ostalim studijama kortizola i PTSP koje govore u prilog hipersenzitivnost GR za kortizol (Yehuda i sar., 1991; Yehuda i sar., 2004), dok su rezultati kod zdravih kontrola u skladu sa prethodno pokazanom povišenom ekspresijom FKBP5 proteina i GR rezistencom kod nosilaca rizičnih alela (Binder i sar., 2004). Logitudinalna studija praćenja osoba koje su bile žrtve terorističkog napada u Njujorku 9. septembra 2001 pokazala je da kod njih postoji smanjena ekspresija FKBP5 proteina (Yehuda i sar., 2009). Takođe, rizični aleli polimorfizama rs1360780, rs3800373, rs9296158, i rs9470080 bili su prediktori nižih vrednosti FKBP5 proteina, koje su dalje bili povezani sa nižim

vrednostima kortizola i težim simptomima PTSP (Yehuda i sar., 2009). Interesantan rezultat ove studije jeste da su niže vrednosti FKBP5 proteina pronađene kod osoba sa PTSP u trenutku ispitivanja, dok nije bilo razlike između kontrola i osoba sa ranijim PTSP (dijagnostikovanim tokom života). Dati nalazi sugerisali su da je snižen nivo FKBP5 proteina marker stanja u PTSP (*state*-marker) (Srapas i sar., 2011). Konzistentan sa datom pretpostavkom je i nalaz druge grupe istraživača koja je pokazala da je snižena ekspresija FKBP5 iRNK direktan prediktor PTSP (van Zuiden i sar., 2012). Takođe, razmatrano je da uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na smanjenu ekspresiju FKBP5 proteina i sledstveno povišenu GR senzitivnost za kortizol može da govori u prilog biološki različitog subtipa PTSP, tj. da bi se subtipovi bolesti mogli povezati sa genetičkom predispozicijom (Mehta i sar., 2011; Pitts i sar., 2016).

U okviru dosadašnjih studija o FKBP5 haplotipu i psihotičnim poremećajima, ovo je prvo istraživanje koje je ispitivalo distribuciju haplotipova kod pacijenata i njihovih prvostepenih srodnika, kao i uticaj na bolest. Naši rezultati pokazali su da je haplotip sačinjen od ređih (rizičnih) alela polimorfizama rs9296158, rs3800373 i rs9470080 (A-G-T) učestaliji kod pacijenta u odnosu na kontrole. U literaturi je dati haplotip takođe predstavljen kao rizičan, i pokazan je njegov uticaj, direktni ili indirektni, na različitu psihopatologiju.

Jedni od prvih rezultata u literaturi koji su analizirali povezanost FKBP5 haplotipa i psihopatologije bili su vezani za suicidalnost. Dobijeni su rezultati da kod osoba koje su nosioci jedne ili dve kopije haplotipa sačinjenog od češćih alela polimorfizama rs3800373, rs9296158, rs1360780 i rs9470080, i koje su doživele traumu u detinjstvu, postoji češći pokušaj samoubistva u odnosu na one koji nisu imale dati haplotip (Roy i sar., 2010). U populaciji pacijenata u Japanu ovi rezultati nisu replikovani, već su osobe koje su pokušale samoubistvo imale veću učestalost haplotipa sačinjenog od ređih alela za polimorfizme rs3800373 i rs1360780 (G-T) (Supriyanto i sar., 2011). Takođe, druga grupa istraživača je pokazala direktan uticaj rizičnog hapotipa rs3800373-rs1360780 (G-T) na veći rizik od suicida (Fudalej i sar., 2015). Istraživanje rađeno na zatvorenicima u Italiji pokazalo je uticaj interakcije traume u detinjstvu i FKBP5 haplotipa na psihopatološko ponašanje (Bevilacqua i sar., 2012). Zatvorenici koji su bili homozigoti za haplotip sačinjen od ređih (rizičnih) alela i koji su doživeli traumu u detinjstvu

(posebno fizičko zlostavljanje) imali su agresivnije ponašanje tokom života i impulsivnije ponašanje u zatvoru. Za sada jedino istraživanje o povezanosti FKBP5 gena i poremećaja ličnosti rađeno je kod pacijenta sa graničnim poremećajem ličnosti (Martín-Blanco i sar., 2016), gde je ispitivana distribucija i uticaj alela i haplotipa različitih gena koja utiču na HPA osovину. Rezultati su pokazali razliku u učestalosti alela FKBP5 gena za polimorfizme rs3798347 i rs12701020 između pacijenta i kontrola, kao i veću učestalost alela za polimorfizme rs4713902 (C alel) i rs9470079 (A alel) kod pacijenta koji su doživeli fizičko zlostavljanje. Dalja analiza FKBP5 haplotipa u studiji Martín-Blanco i saradnika, potvrdila je povezanost genskih varijanti ispitivanih polimorfizama sa graničnim poremećajem ličnosti. Takođe, intersentano istraživanje sprovedeno na oko dve hiljade adolescenata merilo je uticaj FKBP5 haplotipa na simptome depresije i anksioznosti u zavisnosti od izloženosti nasilju u porodici (Isaksson i sar., 2016). Ispitanici ženskog pola koji su bile žrtve porodičnog nasilja i koje su bile homozigoti rizičnog haplotipa sačinjenog od ređih alela polimorfizama rs3800373, rs9296158, rs1360780, rs9470080, rs4713916, rs7748266, i rs9394309, imale su povišenu anksioznost u odnosu na one koje su bile heterozigoti (nosioci jedne kopije rizičnog haplotip) i onih koji nisu imali ni jednu kopiju.

Povezanost haplotipa rs9296158-rs1360780-rs4173902 i bipolarnog poremećaja prikazana je u studiji koja je ispitivala distribuciju FKBP5 haplotipa u porodicama obolelih, odnosno poredila je učestalost kod pacijenata u odnosu na zdrave roditelje (Willour i sar., 2009). Druga studija rađena kod pacijenta sa bipolarnim poremećajem pokazala je povišenu frekvencu rizičnog haplotipa sačinjenog od polimorfizama rs3800373, rs9296158, rs1360780, i rs9470080 kod pacijenta koji su pokušali suicid (Leszczyńska-Rodziewicz i sar., 2014). S druge strane, negativni rezultati povezanosti FKBP5 haplotipa i bipolarnog poremećaja su dobijeni u švedskoj populaciji (Ceulemans i sar., 2011). Međutim, od 24 polimorfizma koliko su u datoj studiji ispitivali samo je uključen jedan funkcionalan FKBP5 polimorfizam (rs9470080) koji je pokazan značajnim u prethodnim studijama, što može biti jedan od razloga negativnih rezultata date studije. Rizični FKBP5 haplotip, sačinjen od rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama (rs9296158, rs3800373, rs1260780, i rs9470080), takođe je bio moderator povezanosti traume u detinjstvu i simptoma zavisnosti od marihuane u adolescenciji (Handley i sar., 2015).

Dakle, navedene studije potvrđuju da i rizičan FKBP5 haplotip ima plejotropno dejstvo na psihopatologiju povezanu sa stresom, i da su naši nalazi rezultati koji su prvi put pokazali uticaj rizičnog FKBP5 haplotipa na podložnost za psihozu u skladu sa literaturom. U istom periodu kada su rezultati iz doktorske disertacije publikovani (Mihaljevic i sar., 2016), objavljeni su radovi koji su pokazali povezanost rizičnog FKBP5 haplotipa i subkliničkih psihotičnih simptoma kod adolescenata (Cristóbal-Narváez i sar. 2016; Yaylaci i sar., 2016). Cristóbal-Narváez i saradnici su ispitivali uticaj rizičnog FKBP5 haplotipa na psihotična iskustva kod zdravih adolescenata (bez kliničkih simptoma psihijatrijske bolesti). Primenili su samoupitnik o vršnjačkom nasilju i zanimljivu metodu *Experience Sampling Method* (ESM) koja meri različitu fenomenologiju i senzitivnost na stres tokom obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti. U ovom istraživanju, metodom ESM, merili su pozitivne i negativne psihotične simptome, kao i subjektivnu senzitivnost na stres. Rezultati studije pokazali su da interakcija traume u detinjstvu (vršnjačkog nasilja) i rizičnog FKBP5 haplotipa dovodi do češće pojave pozitivnih psihotičnih simptoma (paranoje), negativnog afekta i veće senzitivnosti u socijalnim interakcijama. Date rezultate su potvrdili Yaylaci i saradnici koji su pokazali povezanost rizičnog FKBP5 haplotipa i disocijativnih simptoma kod adolescenata koji su bili zlostavljani u detinjstvu (Yalaci i sar., 2016).

S druge strane, rezultati našeg istraživanja takođe su po prvi put pokazali da su dva haplotipa sačinjena od nerizičnih alela funkcionalnih polimorfizama rs3800373-rs9291658-rs9470080 (G-T-C i G-T-C) različito distribuirani kod kontrola i srodnika. Nerizični haplotip GTCT bio je učestaliji kod kontrola u odnosu na pacijente, a haplotip GTCC bio je učestaliji kod srodnika u odnosu na kontrole. Češći aleli funkcionalnih polimorfizama rs3800373, rs9296158, rs9470080 i rs1360780 su u literaturi takođe označeni i kao protektivni (Binder i sar., 2008). Naime, studije koje su pokazale efekat rizičnih alela i haplotipa na različitu psihopatologiju nisu pronašli takav efekat kod nosilaca češćih alela i haplotipova koji oni grade. Dati protetktivni efekat na traumu može da bude jedno od objašnjenja veće učestalosti kod srodnika i kontrola u našem uzorku, u vidu potencijalnog protektivnog, odnosno rezilijentnog, biološkog mehanizma vezanog za aktivnost HPA osovine pri izloženosti stresu.

Rezultati analize fenotipa potvrdili su nalaze iz literature da trauma u detinjstvu utiče na psihotična iskustva kod pacijenta i zdravih ispitanika (srodnici i kontrole). Metodom linearne regresije pokazano je da trauma u detinjstvu konzistentno u sve tri grupe objašnjava oko 20% varijanse psihotičnih iskustva. Dati rezultati mogu se povezati sa studijom Trotta i saradnika koja je pokazala da svaka vrsta traume u detinjstvu utiče na perzistentnost psihotičnih simptoma kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu i kod pacijenta sa dijagnostikovanim psihotičnim poremećajem (Trotta i sar., 2015). Takođe, treba naglasiti da je prema literaturi uticaj traume u detinjstvu specifično vezan za pozitivne psihotične simptome (van Dam i sar., 2014; Duhig i sar., 2015), što upravo i opisuje varijabla psihotičnih iskustava koju smo mi korsitili (CAPE-P). Dalje, trauma u detinjstvu je bila prediktorska varijbla neuroticizma koja objašnjava oko 23% varijanse kod srodnika ( $p=0,019$ ) i oko 9% varijanse kod kontrola ( $p=0,048$ ). Dati nalazi su u skladu sa podacima iz literatutre koji su pokazali da trauma u detinjstvu predstavlja sredinski faktor rizika za razvoj ličnosti u vidu povećanja neuroticizma kao mere negativnog afektiviteta (Roy i sar., 2002; Li i sar., 2014). Veća povezanost traume i neuroticizam kod srodnika govori u prilog njihove veće biološke senzitivnosti na stres u odnosu na zdrave kontrole, što se može objasniti pojačanom aktivnošću HPA osovine kod osoba pod povišenim rizikom za psihozu (Aiello i sar., 2012).

U skladu sa literaturom su i rezultati ispitivanja povezanosti psihotičnih iskustava i neuroticizma koje su pokazali da je neuroticizam snažan prediktor psihotičnih simptoma. Naime, kod pacijenata neuroticizam objašnjava 30% varijanse psihotičnih iskustava ( $p<0,001$ ), nešto slabiji kod srodnika gde opisuje oko 25% varijanse ( $p=0,003$ ), dok kod kontrola povezanost neuroticizma i psihotičnih iskustava ne postoji ( $p=0,224$ ). Slične rezultate su objavili Boyette i saradnici, koji su pokazali da jačina povezanosti raste sa podložnošću za psihotične poremećaje, odnosno povezanost u njihovom istraživanja je rasla od zdravih kontrola bez naslednih faktora za oboljenje, ka prvostepenim srodnicima i pacijentima (Boyette i sar., 2013). Dakle, potvrdili smo njihov nalaz da poveznaost psihotičnih simptoma i neuroticizma jača sa genetičkom predispozicijom za bolest. U sledećem koraku naše studije ispitivali smo uticaj rizičnih FKBP5 genskih varijanti na fenotip (neuroticizam i psihotična iskustva). Rezultati analiza na svim ispitanicima pokazali su da rizične FKBP5 genske varijante direktno utiču na više vrednosti neuroticizma, a isti nalazi dobijeni su analizom na samo zdravim ispitanicima. Time smo

potvrdili hipotezu o vezi između genetičke predispozicije i neuroticizma. Takođe, analize fenotipa pokazale su da rizične FKBP5 genske varijante nisu bile prediktori psihotičnih iskustava, odnosno povezanost rizičnih FKBP5 genskih varijanti i psihotičnih iskustava je postojala indirektno preko neuroticizma.

Rezultati uticaja rizičnih FKBP5 genskih varijanti na neuroticizam i jače povezanosti neuroticizma i psihotičnih iskustava kod pacijenta i prvostepenih srodnika mogu takođe biti objašnjeni povišenom stres-senzitivnošću koja je pokazana u literaturi kod pacijenta sa psihotičnim poremećajem i njihovih zdravih srodnika (Lataster i sar., 2010; Aiello i sar., 2012). Dakle, nasledna osnova odnosno genski faktori utiču na stres-senzitivnost. Takođe, u prilog pojačanog odgovora na stresogene faktore, u smislu povišenog neuroticizma, govore i skorašnji nalazi efekta interakcije traume i rizičnih FKBP5 varijanti na limbičku iritabilnost i povišenu aktivnost amigdale (Dackis i sar., 2012; White i sar., 2012). Naime, spomenuti regioni su vrlo važni za emocionalno reagovanje zbog čega poremećaj u njihovoj funkciji može da dovede do pojačanog distresa i negativnog emocionalnog procesuiranja što su upravo simptomi koji opisuju neuroticizam kao fenotip. Dakle, opisani nalazi iz literature mogu da objasne naše rezultate o mogućem uticaju rizičnih FKBP5 genskih varijanti na neuroticizam.

Od navedenih rezultata poseban značaj imaju rezultati glavnog uticaja FKBP5 gena (*genetic main effect*) na psihotične poremećaje jer su to novi podaci u literaturi koji podržavaju ulogu FKBP5 gena u psihozi (Mihaljevic i sar., 2016). Međutim, istraživanja do sada nisu pokazala direktan uticaj FKBP5 gena na psihotične poremećaje već samo kroz interakciju sa traumom (Collip i sar., 2013; Alemany i sar., 2016) ili kad je trauma imala aditivan efekat na razvoj bolesti (Ajnakina i sar., 2014). Naši nalazi direktnog efekta FKBP5 gena na bolest mogu biti objašnjeni hipotezom u “tri koraka” (“*three-hit hypothesis*”), kojom se naglašava kumulativni efekat stresogenih faktora na genetičku predispoziciju (Daskalakis i sar., 2013). Prvi korak u našem istraživanju predstavlja genetička predispozicija (FKBP5 rizične genske varijante) vezana za poremećaj aktivnosti HPA osovine u uslovima izlaganja stresoru, drugi korak jesu rani nepovoljni sredinski događaji (trauma u detinjstvu), a treći korak predstavljaju traumatični događaji kasnije tokom života. U našem slučaju, ovaj treći korak bi predstavljala decenijska stresogena sredina odrastanja na ovim prostorima. Rat tokom devedestih godina, sankcije



i vrlo loša ekonomska situacija odvijali su se tokom perioda adolescencije naše grupe ispitanika i predstavljaju kumulativni stresogeni efekat posebno na osobe sa genetičkom vulnerabilnošću na promene u funkciji HPA osovine. Vrlo bitni podaci post-mortem studije kod ljudi govore o tome da se nivo ekspresije FKBP5 iRNK upravo povećava tokom perioda adolescencije, što može da dodvede do promena u maturaciji mozga kod genetički vulnerabilnih pojedinaca prilikom izlaganja stresu (Shannon Weickert i sar., 2015). Takođe, post-mortem studija pacijenta sa psihozom je pokazala povišene vrednosti FKBP5 iRNK u prefrontalnom korteksu što sugeriše o postojanju poremećaja funkcije HPA osovine (Sinclair i sar., 2013). Koncept alostaze, proces održavanja homeostaze HPA sistema, može biti narušen kada stresna sredina tokom osetljivog perioda maturacije mozga (adolescencije) pređe prag individualne senzitivnosti na stres i dovede do razvoja alostatskog opterećenja (McEwen i Wingfield, 2003). Dakle, genetička vulnerabilnost (rizične FKBP5 genske varijante) u interakciji sa traumatskih faktorima može da dovede do alostatskog opterećenja što za posledicu ima poremećaj HPA aktivnosti, i dalji efekat na hiperdopaminergiju u mezolimbickom sistemu. Data veza stresa, HPA osovine i dopamine upravo je jedno od neurobioloških objašnjenja hipoteze dijateza-stres modela psihotičnih poremećaja (Walker i sar., 2008).

Postoji nekoliko ograničenja ove doktorskse disertacije koji mogu predstavljati sledeći korak u istraživanjima. Prvo, u studiju nije uključen polimorfizam rs1360780 jer se nije nalazio na *IPMCN chip*-u, a koji bi mogao da upotpuni sliku genetičkog profila naših ispitanika. Ovaj funkcionalni polimorfizam je posebno značajan zbog pokazanog direktnog uticaja ne samo na različitu psihopatologiju (Binder, 2009), već i na epigenetske mehanizme u FKBP5 genu (Klengel i sar., 2013). Zatim, mi nismo merili potencijalne biološke korelate funkcije HPA osovine kao što su nivo jutarnjeg kortizola, ekspresija iRNK i FKBP5 proteina, kao i epigenetske promene u FKBP5 genu. Ipak, treba naglasiti da je istraživanje FKBP5 gena i njegovog uticaja na psihotične poremećaje novo u psihijatriji. Do sada još uvek nisu rađena istraživanja bioloških korelata GR signalnog puta vezanih za FKBP5 gen u psihotičnim poremećajima. Dakle, ostaje neispitano da li rizične FKBP5 genske varijante utiču na FKBP51, iRNK ili epigenetske promene u FKBP5 genu, a posebno da li se vrednosti datih bioloških korelata menjaju u zavisnosti od faze bolesti kao što je to pokazano u PTSP-u (Srapas i sar., 2011; van Zuiden i sar., 2012). Dalja ispitivanja FKBP5 neurobiološkog puta u psihotičnim poremećajima bi

doprinela boljem razumevanju rizičnog profila kod pacijenta, kao i otkrivanje potencijalnih biomarkera protektivne (rezilijentne) HPA aktivnosti kod srodnika i kontrola.

## 6. ZAKLJUČCI

1. Veća frekventnost rizičnih alela funkcionalnih polimorfizama FKBP5 gena i rizičnog haplotipa u grupi pacijenta govore u prilog genetičke predispozicije na stres-senzitivnost kod obolelih. Takođe, nosioci nerizičnih, “protektivnih” FKBP5 haplotipova su učestaliji u grupi kontrola i srodnika, što može da govori u prilog genetičke predispozicije za potencijalnu rezilijentnost HPA osovine prilikom izlaganju stresu.
2. Biološki (rizične FKBP5 genske varijante) i psihosocijalni faktori rizika (trauma u detinjstvu i neuroticizam) su individualni prediktori psihotičnih poremećaja. Rizične FKBP5 genske varijante direktno utiču na razvoj psihotičnih poremećaja, a prisustvo traume u detinjstvu dodatno pogoršava njihov efekat povećavaju rizik za bolest skoro dva puta. Dakle, potvrđenim uticajem FKBP5 gena i traume u detinjstvu na psihotične poremećaje podržan je koncept dijateza-stres modela, odnosno interakcija biološke senzitivnosti HPA sistema i stresogenih faktora na razvoj psihotičnog poremećaja.
3. Rezultati našeg istraživanja su potvrdili nalaze iz literature, koji su ukazali da je jačina povezanosti neuroticizma i psihotičnih simptoma uslovljena naslednim odnosno genetičkim faktorima. Analizom neuroticizma, psihotičnih iskustava, i genetičkih varijabli, mi smo pokazali da su rizične FKBP5 genske varijante direktni prediktori višeg nivoa neuroticizma, čime indirektno utiču na težinu psihotične simptomatologije. Dakle, psihološki faktor rizika (neuroticizam) za povišenu stres-senzitivnost je nasledan, što takođe ukazuje da postoji genetička predispozicija za dijateza-stres model psihotičnog poremećaja.
4. Mogućnost da se osobe podele u rizične i rezilijentne grupe u odnosu na razvoj psihotičnih poremećaja na osnovu genetičke predispozicije za regulaciju HPA osovine, i sledstveno bioloških korelata neurobiološkog puta na koji utiču, predstavljaju nove smernice u strategijama primarne i sekundarne prevencije psihotičnih poremećaja. Buduća terapija poremećaja iz psihotičnog spektra, od koje se očekuje personalizovan pristup, veća efikasnost, i bolja podnošljivost, trebalo bi

da uključi farmakološke i/ili ne-farmakološke intervencije u cilju regulacije poremećaja HPA aktivnosti počev od najranijih faza bolesti.

## 7. LITERATURA

1. Abel KM, O'Keane V, Murray RM. Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naive schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*. 1996; 168:57-60.
2. Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, Zigmond MJ. Differential effect of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens, and medial frontal cortex. *J Neurochem*. 1989; 52:1655–1658.
3. Aiello G, Horowitz M, Hepgul N, Pariante CM, Mondelli V. Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with “at risk” mental state. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37:1600–1613.
4. Afifi TO, Mather A, Boman J, Fleisher W, Enns MW, MacMillan H, Sareen J. Childhood adversity and personality disorders: Results from a nationally representative population-based study. *Journal of Psychiatric Research*. 2011; 45:814–822.
5. Ajnakina O, Borges S, Di Forti M, Patel Y, Xu X, Green P, i sar. Role of Environmental Confounding in the Association between FKBP5 and First-Episode Psychosis. *Front Psychiatry*. 2014; 5:84.
6. Ajnakina O, Trotta A, Oakley-Hannibal E, Di Forti M, Stilo SA, Kolliakou A, i sar. Impact of childhood adversities on specific symptom dimensions in first-episode psychosis. *Psychol Med*. 2016; 46:317-26.
7. Alemany S, Arias B, Aguilera M, Villa H, Moya J, Ibáñez MI, i sar. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *Br J Psychiatry*. 2011; 199:38–42
8. Alemany S, Moya J, Ibáñez MI, Villa H, Mezquita L, Ortet G, i sar. Research Letter: Childhood trauma and the rs1360780 SNP of FKBP5 gene in psychosis: a replication in two general population samples. *Psychol Med*. 2016; 46:221-3.
9. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, i sar. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*. 2008; 40:827–834.

10. Angrist BM, Gershon S. The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis—Preliminary observations. *Biol Psychiatry*. 1970; 2:95–107.
11. Appel K, Schwahn C, Mahler J, Schulz A, Spitzer C, Fenske K, i sar. Moderation of adult depression by a polymorphism in the FKBP5 gene and childhood physical abuse in the general population. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36:1982-91.
12. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005; 21:263–265.
13. Barik S. Immunophilins: for the love of proteins. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*. 2006; 63:2889–2900.
14. Bebbington P, Wilkins S, Jones P, Foerster A, Murray R, Toone B, Lewis S. Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*. 1993; 162:72-9.
15. Bechdolf A, Thompson A, Nelson B, Cotton S, Simmons MB, Amminger GP, i sar. Experience of trauma and conversion to psychosis in an ultra-high-risk (prodromal) group. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2010; 121: 377–384.
16. Berenbaum H, Fujita F. Schizophrenia and personality: exploring the boundaries and connections between vulnerability and outcome. *J Abnorm Psychol*. 1994; 103:148-58.
17. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, i sar. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003; 27:169–90.
18. Bevilacqua L, Carli V, Sarchiapone M, George DK, Goldman D, Roy A, Enoch MA. Interaction between FKBP5 and childhood trauma and risk of aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69:62-70.
19. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, i sar. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004; 36:1319–1325.

20. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA*. 2008; 299:1291-305.
21. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34 Suppl 1:S186-95.
22. Bonne O, Brandes D, Gilboa A, Gormi JM, Shenton ME, Pitman RK, Shalev AY. Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1248–1251.
23. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, Codjoe L, Rossi G, Gambi F, et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: A meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Research*. 2013; 210:8–15.
24. Bose SK, Mackinnon T, Mehta MA, Turkheimer FE, Howes OD, Selvaraj S, et al. The effect of ageing on grey and white matter reductions in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 112:7–13.
25. Boscarino JA, Erlich PM, Hoffman SN, Zhang X. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012; 8:131-9.
26. Boyette LL, Korver-Nieberg N, Verweij K, Meijer C, Dingemans P, Cahn W, de Haan L; GROUP. Associations between the Five-Factor Model personality traits and psychotic experiences in patients with psychotic disorders, their siblings and controls. *Psychiatry Res*. 2013; 210: 491-497.
27. Boyette LL, van Dam D, Meijer C, Velthorst E, Cahn W, de Haan L; GROUP. Personality compensates for impaired quality of life and social functioning in patients with psychotic disorders who experienced traumatic events. *Schizophr Bull*. 2014; 40:1356-1365.
28. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261–280.

29. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1080–92.
30. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:12-24.
31. Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1963; 20:140–144.
32. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, Murray R, Harrington H, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005; 57:1117–1127.
33. Chen KC, Yang YK, Howes O, Lee IH, Landau S, Yeh TL, et al. Striatal dopamine transporter availability in drug-naïve patients with schizophrenia: A case-control SPECT study with [(99m)Tc]-TRODAT-1 and a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013; 39:378–386.
34. Connell P. Amphetamine psychosis. *Br Med J*. 1957; 1:582.
35. Collip D, van Winkel R, Peerbooms O, Lataster T, Thewissen V, Lardinois M, et al. COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17:612–619
36. Collip D, Myin-Germeys I, Wichers M, Jacobs N, Derom C, Thiery E, et al. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *Br J Psychiatry*. 2013; 202:261-8.
37. Cristóbal-Narváez P, Sheinbaum T, Rosa A, Ballespí S, de Castro-Catala M, Peña E, et al. The Interaction between Childhood Bullying and the FKBP5 Gene on Psychotic-Like Experiences and Stress Reactivity in Real Life. *PLoS One*. 2016; 11:e0158809.
38. Cullen AE, Zunszain PA, Dickson H, Roberts RE, Fisher HL, Pariante CM, Laurens KR. Cortisol awakening response and diurnal cortisol among children at elevated



- risk for schizophrenia: relationship to psychosocial stress and cognition. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 46:1-13.
39. Dackis MN, Rogosch FA, Oshri A, Cicchetti D. The role of limbic system irritability in linking history of childhood maltreatment and psychiatric outcomes in low-income, high-risk women: moderation by FK506 binding protein 5 haplotype. *Dev Psychopathol*. 2012; 24:1237–1252.
40. Daskalakis NP, Bagot RC, Parker KJ, Vinkers CH, de Kloet ER. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38:1858-1873.
41. Daskalakis NP, Binder EB. Schizophrenia in the spectrum of gene-stress interactions: the FKBP5 example. *Schizophr Bull*. 2015 Mar; 41:323-329.
42. Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry*. 2005; 44:2030–2038.
43. Denny WB, Valentine DL, Reynolds PD, Smith DF, Scammell JG. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding. *Endocrinology*. 2000; 141:4107–4113.
44. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:463-475.
45. DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry*. 1995; 38:349-60.
46. DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1997; 74:129-140.
47. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2004; 130:57-70.

48. Di Forti M, Iyegbe C, Sallis H, Kolliakou A, Falcone MA, Paparelli A, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*, 2012; 72:811–816
49. Dinzeo TJ, Docherty NM. Normal personality characteristics in schizophrenia: a review of the literature involving the FFM. *Nerv Ment Dis*. 2007; 195:421–429
50. Dominguez MD, Saka MC, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1075-1082.
51. Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, et al. Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia: data from the AESOP study. *Psychiatry Res*. 2014; 215:528–532.
52. Duhig M, Patterson S, Connell M, Foley S, Capra C, Dark F, et al. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2015; 49:651-659.
53. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD, Day F, Chaddock CA, Allen P, et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res*. 2016; 176:171–176.
54. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1015–1023.
55. Eysenck HJ, Eysenck SBJ. *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. London: Hodder and Stoughton, 1975.
56. Exner C, Boucsein K, Degner D, Irle E, Weniger G. Impaired emotional learning and reduced amygdala size in schizophrenia: a 3-month follow-up. *Schizophr Res*. 2004; 71:493–503.
57. Fani N, Gutman D, Tone EB, Almlil L, Mercer KB, Davis J, et al. FKBP5 and attention bias for threat: associations with hippocampal function and shape. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70:392-400.

58. Farrell MS, Werge T, Sklar P, Owen MJ, Ophoff RA, O'Donovan MC, i sar. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015; 20:555-562.
59. Frodl T, O'Keane V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiol Dis*. 2013; 52:24-37.
60. Fudalej S, Kopera M, Wołyńczyk-Gmaj D, Fudalej M, Krajewski P, Wasilewska K, i sar. Association between FKBP5 Functional Polymorphisms and Completed Suicide. *Neuropsychobiology*. 2015; 72:126-31.
61. Funk AJ, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Abnormal activity of the MAPK- and cAMP-associated signaling pathways in frontal cortical areas in postmortem brain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:896–905.
62. Garner B, Phassouliotis C, Phillips LJ, Markulev C, Butselaar F, Bendall S, Yun Y, McGorry PD. Cortisol and dehydroepiandrosterone-sulphate levels correlate with symptom severity in first-episode psychosis. *J Psychiatr Res*. 2011; 45:249-255.
63. Gassen NC, Fries GR, Zannas AS, Hartmann J, Zschocke J, Hafner K, i sar. Chaperoning epigenetics: FKBP51 decreases the activity of DNMT1 and mediates epigenetic effects of the antidepressant paroxetine. *Sci Signal*. 2015; 8:ra119.
64. Gawlik M, Moller-Ehrlich K, Mende M, Jovnerovski M, Jung S, Jabs B, Knapp M, Stoeber G. Is FKBP5 a genetic marker of affective psychosis? A case control study and analysis of disease related traits. *BMC Psychiatry*. 2006; 6:52.
65. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Neuroticism in adolescence and psychotic symptoms in adulthood. *Psychol Med*. 2003; 33:1089–1097.
66. Green MJ, Raudino A, Cairns MJ, Wu J, Tooney PA, Scott RJ; Australian Schizophrenia Research Bank. Do common genotypes of FK506 binding protein 5 (FKBP5) moderate the effects of childhood maltreatment on cognition in schizophrenia and healthy controls? *J Psychiatr Res*. 2015; 70:9-17.
67. Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull*. 2007; 33:921–931.

68. Gurrera RJ, McCarley RW, Salisbury D. Cognitive task performance and symptoms contribute to personality abnormalities in first hospitalized schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2014; 55:68-76.
69. Hall RC. Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 1995; 36:267-275.
70. Handley ED, Rogosch FA, Cicchetti D. Developmental pathways from child maltreatment to adolescent marijuana dependence: Examining moderation by FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Dev Psychopathol.* 2015; 27:1489-1502.
71. Hanna RC, Shalvoy A, Cullum CM, Ivleva EI, Keshavan M, Pearlson G, et al. Cognitive Function in Individuals With Psychosis: Moderation by Adolescent Cannabis Use. *Schizophr Bull.* 2016; 42:1496-1503.
72. Hassan AN, De Luca V. The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research.* 2015; 161: 496–500.
73. Heins M, Simons C, Lataster T, Pfeifer S, Versmissen D, Lardinois M, et al. Childhood trauma and psychosis: a case-control and case-sibling comparison across different levels of genetic liability, psychopathology, and type of trauma. *Am J Psychiatry.* 2011; 168:1286-1294.
74. Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananás L, van Os J, Myin-Germeys I. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of ‘switching on’ hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119:156–160
75. Hernaus D, van Winkel R, Gronenschild E, Habets P, Kenis G, Marcelis M, et al. Brain-derived neurotrophic factor/FK506-binding protein 5 genotype by childhood trauma interactions do not impact on hippocampal volume and cognitive performance. *PLoS One.* 2014; 9:e92722.
76. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:585-94.

77. Höhne N, Poidinger M, Merz F, Pfister H, Brückl T, Zimmermann P, i sar. FKBP5 genotype-dependent DNA methylation and mRNA regulation after psychosocial stress in remitted depression and healthy controls. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 18pii: pyu087.
78. Holz NE, Buchmann AF, Boecker R, Blomeyer D, Baumeister S, Wolf I, i sar. Role of FKBP5 in emotion processing: results on amygdala activity, connectivity and volume. *Brain Struct Funct.* 2015; 220:1355-1368.
79. Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, i sar. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: A prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry.* 2011a; 168:1311–1317.
80. Howes O, Bose S, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Stahl D, i sar. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Mol Psychiatry.* 2011b; 16: 885–886.
81. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C, Murray RM, Valli I, Tabraham P, i sar. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009; 66:13–20.
82. Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, Kapur S. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69:776–786.
83. Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet.* 2014; 383:1677-1687.
84. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015; 29:97-115.
85. Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray RM. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017; 81:9-20.
86. Hubler TR, Denny WB, Valentine DL, Cheung-Flynn J, Smith DF, Scammell JG. The FK506-binding immunophilin FKBP51 is transcriptionally regulated by progestin and attenuates progestin responsiveness. *Endocrinology.* 2003; 144:2380–2387.

87. Hubler TR, Scammell JG. Intronic hormone response elements mediate regulation of FKBP5 by progestins and glucocorticoids. *Cell Stress Chaperones*. 2004; 9:243-252.
88. Humphries C, Mortimer A, Hirsch S, de Belleruche J. NMDA receptor mRNA correlation with antemortem cognitive impairment in schizophrenia. *Neuroreport*. 1996; 7:2051–2055.
89. Iyegbe C, Campbell D, Butler A, Ajnakina O, Sham P. The emerging molecular architecture of schizophrenia, polygenic risk scores and the clinical implications for GxE research. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014; 49:169-182.
90. Isaksson J, Comasco E, Åslund C, Rehn M, Tuvblad C, Andershed H, Nilsson KW. Associations between the FKBP5 haplotype, exposure to violence and anxiety in females. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 72:196-204.
91. Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 250:274–285.
92. Jinwal UK, Koren J 3rd, Borysov SI, Schmid AB, Abisambra JF, Blair LJ, et al. The Hsp90 cochaperone, FKBP51, increases Tau stability and polymerizes microtubules. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010; 30:591–599.
93. Kale A, Naphade N, Sapkale S, Kamaraju M, Pillai A, Joshi S, Mahadik S. Reduced folic acid, vitamin B12 and docosahexaenoic acid and increased homocysteine and cortisol in never-medicated schizophrenia patients: implications for altered one-carbon metabolism. *Psychiatry Res*. 2010; 175:47-53.
94. Kelleher I, Cannon M. Psychotic-like experiences in the general population: characterizing a high-risk group for psychosis. *Psych Med*. 2011; 41:1-6.
95. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*. 1993; 19:261-285.
96. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:442-455.

97. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1980; 20:379–382.
98. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci.* 2013; 16:33-41.
99. Kohrt BA, Worthman CM, Ressler KJ, Mercer KB, Upadhaya N, Koirala S, et al. Cross-cultural gene- environment interactions in depression, post-traumatic stress disorder, and the cortisol awakening response: FKBP5 polymorphisms and childhood trauma in South Asia. *Int Rev Psychiatry.* 2015; 27:180-196.
100. Korver N, Quee PJ, Boos HB, Simons CJ, de Haan L; GROUP investigators. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP), a multi-site longitudinal cohort study focused on gene-environment interaction: objectives, sample characteristics, recruitment and assessment methods. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012; 21:205-221.
101. Kraan T, van Dam DS, Velthorst E, de Ruigh EL, Nieman DH, Durston S, et al. Childhood trauma and clinical outcome in patients at ultra-high risk of transition to psychosis. *Schizophr Res.* 2015; 169:193-198.
102. Kraepelin E. *Dementia praecox and paraphrenia.* Chicago: Chicago Medical Book Co. 1919.
103. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* 1994; 51:199–214.
104. de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jun; 6:463-475.
105. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001; 409:860–921.

106. Lataster T, Collip D, Lardinois M, van Os J, Myin-Germeys I. Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122:395-404.
107. Lataster J, Collip D, Ceccarini J, Haas D, Booij L, van Os J, et al. Psychosocial stress is associated with in vivo dopamine release in human ventromedial prefrontal cortex: A positron emission tomography study using [18F] fallypride. *Neuroimage.* 2011; 58:1081–1089.
108. Lavebratt C, Aberg E, Sjöholm LK, Forsell Y. Variations in FKBP5 and BDNF genes are suggestively associated with depression in a Swedish population-based cohort. *J Affect Disord.* 2010; 125:249-255.
109. Lawrie SM, Whalley HC, Abukmeil SS, Kestelman JN, Donnelly L, Miller P, et al. Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2001; 49:811–23.
110. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1980; 137:191–197.
111. Lewis G, David A, Andreasson S, Allebeck P. Schizophrenia and city life. *Lancet.* 1992; 340:137–140.
112. Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Narożna B, Skibińska M, Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Hauser J. Possible association between haplotypes of the FKBP5 gene and suicidal bipolar disorder, but not with melancholic depression and psychotic features, in the course of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10:243-248.
113. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009 Jan; 373:234-239.
114. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med.* 2013; 43:1133-1149.



115. Lysaker PH, Wilt MA, Plascak-Hallberg CD, Brenner CA, Clements CA. Personality dimensions in schizophrenia: associations with symptoms and coping. *J Nerv Ment Dis.* 2003; 191:80-86.
116. Lysaker PH, Bryson GJ, Marks K, Greig TC, Bell MD. Coping style in schizophrenia: associations with neurocognitive deficits and personality. *Schizophr Bull.* 2004; 30:113–121
117. Lönnqvist JE, Verkasalo M, Haukka J, Nyman K, Tiihonen J, Laaksonen I, i sar. Premorbid personality factors in schizophrenia and bipolar disorder: results from a large cohort study of male conscripts. *J Abnorm Psychol.* 2009; 118:418-423.
118. Lukoff D, Snyder K, Ventura J, Nuechterlein KH. Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1984; 10:258–292.
119. Macare C, Bates TC, Heath AC, Martin NG, Etinger U. Substantial genetic overlap between schizotypy and neuroticism: a twin study. *Behav Genet.* 2012; 42:732-42.
120. Maier W, Minges J, Lichtermann D, Heun R, Franke P. Personality variations in healthy relatives of schizophrenics. *Schizophr Res.* 1994; 12:81-8.
121. Magee JA, Chang LW, Stormo GD, Milbrandt J. Direct, androgen receptor-mediated regulation of the FKBP5 gene via a distal enhancer element. *Endocrinology.* 2006; 147:590-59
122. Mah S, Nelson MR, Delisi LE, Reneland RH, Markward N, James MR, i sar. Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2006; 11:471-478.
123. Maheu FS, Mazzone L, Merke DP, Keil MF, Stratakis CA, Pine DS, Ernst M. Altered amygdala and hippocampus function in adolescents with hypercortisolemia: A functional magnetic resonance imaging study of Cushing syndrome. *Dev Psychopathol.* 2008; 20:1177–1189.
124. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Cannabis, schizophrenia and other non-affective psychoses: 35 years of follow-up of a population-based cohort. *Psychol. Med.* 2012; 42:1321–1328.

125. Manrique-Garcia E, Zammit S, Dalman C, Hemmingsson T, Andreasson S, Allebeck P. Prognosis of schizophrenia in persons with and without a history of cannabis use. *Psychol Med.* 2014; 44:2513-2521.
126. Marcelis M, Navarro-Mateu F, Murray R, Selten JP, Van Os J. Urbanization and psychosis: a study of 1942–1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med.* 1998; 28:871–879.
127. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Arranz MJ, Vega D, Calvo N, i sar. The role of hypothalamus-pituitary-adrenal genes and childhood trauma in borderline personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016; 266:307-316.
128. McCrae RR, Costa PT Jr. Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *J Pers Soc Psychol.* 1987; 52:81-90.
129. McCullumsmith R, Hammond J, Funk A, Meador-Woodruff JH. Recent advances in targeting the ionotropic glutamate receptors in treating schizophrenia. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13:1535–1542.
130. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Horm Behav.* 2003; 43:2–15
131. McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30:67–76.
132. Mehta MA, Golembro NI, Nosarti C, Colvert E, Mota A, Williams SCR, i sar. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: The English and Romanian Adoptees Study Pilot. *J Child Psychol Psych.* 2009; 50:943–951.
133. Mehta D, Gonik M, Klengel T, Rex-Haffner M, Menke A, Rubel J, i sar. Using polymorphisms in FKBP5 to define biologically distinct subtypes of posttraumatic stress disorder: evidence from endocrine and gene expression studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68:901-910.
134. Meltzer HY, Stahl SM (1976): The dopamine hypothesis of schizophrenia: A review. *Schizophr Bull* 2:19–76.

135. Mihaljevic M, Zeljic K, Soldatovic I, Andric S, Mirjanic T, Richards A, i sar. The emerging role of the FKBP5 gene polymorphisms in vulnerability-stress model of schizophrenia: further evidence from a Serbian population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2016; (in press).
136. Milev P, Ho BC, Arndt S, Nopoulos P, Andreasen NC. Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: a prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biol Psychiatry.* 2003; 54:608-615.
137. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16:12-15.
138. Misiak B, Frydecka D. A History of Childhood Trauma and Response to Treatment With Antipsychotics in First-Episode Schizophrenia Patients: Preliminary Results. *J Nerv Ment Dis.* 2016; 204:787-792.
139. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM, Suridjan I, Ng A, Boileau I, i sar. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry.* 2012; 71:561–567.
140. Mizrahi R, Kenk M, Suridjan I, Boileau I, George TP, McKenzie K, i sar. Stress-induced dopamine response in subjects at clinical high risk for schizophrenia with and without concurrent cannabis use. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 39:1479–1489.
141. Mondelli V, Pariante CM, Navari S, Aas M, D'Albenzio A, Di Forti M, i sar. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. *Schizophr Res.* 2010; 119:75–78.
142. Mondelli V, Dazzan P, Hepgul N, Di Forti M, Aas M, D'Albenzio A, i sar. Abnormal cortisol levels during the day and cortisol awakening response in first-episode psychosis: the role of stress and of antipsychotic treatment. *Schizophr Res.* 2010; 116:234-242.
143. Myin-Germeys I, van Os J, Schwartz JE, Stone AA, Delespaul PA. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 58:1137–1144

144. Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 295: 681–82.
145. Nagano-Saito A, Dagher A, Booij L, Gravel P, Welfeld K, Casey KF, et al. Stress-induced dopamine release in human medial prefrontal cortex—<sup>18</sup>F-fallypride/PET study in healthy volunteers. *Synapse*. 2013; 67:821–830.
146. Ni L, Yang CS, Gioeli D, Frierson H, Toft DO, Paschal BM. FKBP51 promotes assembly of the Hsp90 chaperone complex and regulates androgen receptor signaling in prostate cancer cells. *Mol Cell Biol*. 2010; 30:1243–1253.
147. Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, Weinberger DR. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry*. 2008; 13:873–877.
148. Nuechterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin*. 1984; 10:300–312.
149. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*. 2008; 40:1053-1055.
150. Ormel J, Bastiaansen A, Riese H, Bos EH, Servaas M, Ellenbogen M, Rosmalen JG, Aleman A. The biological and psychological basis of neuroticism: current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37:59-72.
151. Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K. A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive function: Relevance to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 72:310-324.
152. Oswald LM, Wand GS, Kuwabara H, Wong DF, Zhu S, Brasic JR. History of childhood adversity is positively associated with ventral striatal dopamine responses to amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231:2417–2433.
153. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*. 2003; 361: 281–88.

154. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsä E, Pirkola S, i sar. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:19–28.
155. Perlman WR, Webster MJ, Kleinman JE, Weickert CS. Reduced glucocorticoid and estrogen receptor alpha messenger ribonucleic acid levels in the amygdala of patients with major mental illness. *Biol Psychiatry*. 2004; 56:844–852.
156. Pitts KP, Joksimovic L, Steudte-Schmiedgen S, Rohleder N, Wolf JM. Determinants of altered intracellular endocrine-immune interplay in Bosnian war refugees suffering from PTSD. *Biol Psychol*. 2016; 118:1-7.
157. Pruessner M, Vracotas N, Joober R, Pruessner JC, Malla AK. Blunted cortisol awakening response in men with first episode psychosis: relationship to parental bonding. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38:229-240.
158. Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee., Cichon S, Craddock N, Daly M, Faraone SV, Gejman PV, i sar. Genomewide association studies: history, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *Am J Psychiatry*. 2009; 166:540-556.
159. Rao S, Yao Y, Ryan J, Li T, Wang D, Zheng C, Xu Y, Xu Q. Common variants in FKBP5 gene and major depressive disorder (MDD) susceptibility: a comprehensive meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6:32687.
160. Raune D, Kuipers E, Bebbington P. Stressful and intrusive life events preceding first episode psychosis. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2009; 18:221-228.
161. Ripke S, Neale BM, Corvin A; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511:421-427.
162. Rouge-Pont F, Piazza PV, Kharouby M, Le Moal M, Simon H. Higher and longer stress-induced increase in dopamine concentrations in the nucleus accumbens of animals predisposed to amphetamine self-administration. A microdialysis study. *Brain Res*. 1993; 602:169 –174.

163. Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:1674-1683.
164. Ryan MC, Collins P, Thakore JH. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:284-289.
165. Sarapas C, Cai G, Bierer LM, Golier JA, Galea S, Ising M, et al. Genetic markers for PTSD risk and resilience among survivors of the World Trade Center attacks. *Dis Markers*. 2011; 30:101-110.
166. Scammell JG, Denny WB, Valentine DL, Smith DF. Overexpression of the FK506-binding immunophilin FKBP51 is the common cause of glucocorticoid resistance in three New World primates. *Gen Comp Endocrinol*. 2001; 124:152-165.
167. Shannon Weickert C, Webster MJ, Boerrigter D, Sinclair D. FKBP5 Messenger RNA Increases After Adolescence in Human Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Bio Psychiatry*. 2015; pii: S0006-3223(15)00957-9.
168. Schenkel LS, Spaulding WD, DiLillo D, Silverstein SM. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: Relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophrenia Research*. 2005; 76:273–286.
169. Schiene-Fischer C, Yu C. Receptor accessory folding helper enzymes: the functional role of peptidyl prolyl cis/trans isomerases. *FEBS Lett*. 2001; 495:1-6.
170. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011; 43:969-976
171. Schnieder TP, Dwork AJ. Searching for Neuropathology: Gliosis in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2011 Enero; 69:134–139.
172. Schulke JP, Wochnik GM, Lang-Rollin I, Gassen NC, Knapp RT, Berning B, et al. Differential impact of tetratricopeptide repeat proteins on the steroid hormone receptors. *PLoS One*. 2010; 5:e11717.

173. Scheuer S, Ising M, Uhr M, Otto Y, von Klitzing K, Klein AM. FKBP5 polymorphisms moderate the influence of adverse life events on the risk of anxiety and depressive disorders in preschool children. *J Psychiatr Res.* 2016; 72:30-36.
174. Sinclair D, Fillman SG, Webster MJ, Weickert CS. Dysregulation of glucocorticoid receptor co-factors FKBP5, BAG1 and PTGES3 in prefrontal cortex in psychotic illness. *Sci Rep.* 2013; 3:3539.
175. Singh SP, Cooper JE, Fisher HL, Tarrant CJ, Lloyd T, Banjo J, i sar. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS). *Schizophr Res.* 2005; 80:117-30.
176. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: Direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science.* 1975; 188:1217–1219.
177. Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenië W, i sar. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands. *Br J Psychiatry.* 2001; 178:367–372.
178. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol.* 2005; 19:187-194.
179. Sharpley MS, Hutchinson G, McKenzie K, Murray RM: Understanding the excess of psychosis among the African-Caribbean population in England. *Br J Psychiatry.* 2001; 178: S60–S68.
180. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, i sar. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59: 22-33.
181. Shevlin M, Houston JE, Dorahy MJ, Adamson G. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull.* 2008; 34:193–199.
182. Slifstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, i sar. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in

- schizophrenia: A positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:316–324.
183. Sokolov BP. Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of “neuroleptic-free” schizophrenics: evidence on reversible up-regulation by typical neuroleptics. *J Neurochem*. 1998; 71:2454–2464.
184. Soliman A, O’Driscoll GA, Pruessner J, Holahan A-L, Boileau I, Gagnon D, Dagher A. Stress-induced dopamine release in humans at risk of psychosis: A [11C] raclopride PET study. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33:2033–2041.
185. Spence W, Mulholland C, Lynch G, McHugh S, Dempster M, Shannon C. Rates of childhood trauma in a sample of patients with schizophrenia as compared with a sample of patients with non-psychotic psychiatric diagnoses. *Journal of Trauma & Dissociation*. 2006; 7: 7–22.
186. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, Verdoux H, Van Os J. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med*. 2002; 32:347-358.
187. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*. 2003; 60:1187–92.
188. Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, Asano M, Ueno Y, Nagasaki Y, Shirakawa O, Hishimoto A. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35:252-256.
189. Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, Narozna B, Rajewska-Rager A, Wilkosc M, i sar. FKBP5 polymorphism is associated with major depression but not with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014; 164:33-37.
190. Telese F, Gamliel A, Skowronska-Krawczyk D, Garcia-Bassets I, Rosenfeld MG. "Seq-ing" insights into the epigenetics of neuronal gene regulation. *Neuron*. 2013; 77: 606-623.



191. Thompson AD, Nelson B, Yuen HP, Lin A, Amminger GP, McGorry PD, i sar. Sexual trauma increases the risk of developing psychosis in an ultra highrisk “prodromal” population. *Schizophrenia Bulletin*. 2014; 40:697–706.
192. Trotta A, Murray RM, Fisher HL. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2015; 45:2481-2498.
193. van Dam DS, van Nierop M, Viechtbauer W, Velthorst E, vanWinkel R, Bruggeman R, i sar. Childhood abuse and neglect in relation to the presence and persistence of psychotic and depressive symptomatology. *Psychological Medicine*. 45:1363–1377.
194. van der Meer FJ, Velthorst E; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators. Course of cannabis use and clinical outcome in patients with non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Psychol Med*. 2015; 45:1977-1988.
195. van Nierop M, Lataster T, Smeets F, Gunther N, van Zelst C, de Graaf R, i sar. Psychopathological mechanisms linking childhood traumatic experiences to risk of psychotic symptoms: analysis of a large, representative population-based sample. *Schizophr Bull*. 2014; 40 Suppl 2:S123-130.
196. Van Os J, Jones PB. Neuroticism as a risk factor for schizophrenia. *Psychol Med*. 2001; 31:1129-1134.
197. van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry*. 2003; 160:477–482.
198. van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:2312–2314.
199. van Os J, Rutten BP, Myin-Germeys I, Delespaul P, Viechtbauer W, van Zelst C, European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull*. 2014; 40:729-736.

200. van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*. 2016; 15:118-124.
201. van Rossum I, Dominguez MD, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Affective dysregulation and reality distortion: a 10-year prospective study of their association and clinical relevance. *Schizophr Bull* 2011; 37: 561-571.
202. van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psycho-social stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull*. 2008; 34:1095–1105.
203. van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HL, Vermetten E, Maas M, Amarouchi K, i sar. Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biol Psychiatry*. 2012; 71:309-316.
204. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, i sar. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012; 38:661-671.
205. Veling W, Selten JP, Susser E, Laan W, Mackenbach JP, Hoek HW. Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands. *Int J Epidemiol*. 2007; 36:761–768.
206. Velthorst E, Levine SZ, Henquet C, de Haan L, van Os J, Myin-Germeys I, Reichenberg A. To cut a short test even shorter: reliability and validity of a brief assessment of intellectual ability in schizophrenia--a control-case family study. *Cogn Neuropsychiatry*. 2013; 18:574-93.
207. Walker, E.F., Diforio, D. Schizophrenia: a neural diathesis stress model. *Psychol Rev*. 1997; 104:667-685.
208. Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol*. 2008; 4:189-216.

209. Walker EF, Trotman HD, Pearce BD, Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biol Psychiatry*. 2013; 74:410-417
210. Walsh P, Spelman L, Sharifi N, Thakore JH. Male patients with paranoid schizophrenia have greater ACTH and cortisol secretion in response to metoclopramide-induced AVP release. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30:431-437.
211. Watkins LE, Han S, Harpaz-Rotem I, Mota NP, Southwick SM, Krystal JH, et al. FKBP5 polymorphisms, childhood abuse, and PTSD symptoms: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 69:98-105.
212. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry*. 2002; 7:985-994.
213. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1987; 44: 660-69.
214. Weinberger DR, Berman KF, Daniel DG. Mesoprefrontal cortical dopaminergic activity and prefrontal hypofunction in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 1992; 15(suppl 1):568A-569A.
215. Wiederrecht G, Hung S, Chan HK, Marcy A, Martin M, Calaycay J, et al. Characterization of high molecular weight FK-506 binding activities reveals a novel FK-506-binding protein as well as a protein complex. *J Biol Chem*. 1992; 267(30):21753-21760.
216. Willour VL, Chen H, Toolan J, Belmonte P, Cutler DJ, Goes FS; Bipolar Disorder Phenome Group.; NIMH Genetics Initiative Bipolar Disorder Consortium. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2009; 14:261-268.
217. White MG, Bogdan R, Fisher PM, Muñoz KE, Williamson DE, Hariri AR. FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes Brain Behav*. 2012 Oct; 11:869-878.

218. Wochnik GM, Ruegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, Rein T. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *J Biol Chem.* 2005; 280:4609-4616.
219. Woods BT. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry.* 1998; 155:1661-1670.
220. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000; 157:16–25.
221. Wu B, Li P, Liu Y, Lou Z, Ding Y, Shu C, et al. 3D structure of human FK506-binding protein 52: implications for the assembly of the glucocorticoid receptor/Hsp90/immunophilin heterocomplex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:8348-8353.
222. Yaylaci FT, Cicchetti D, Rogosch FA, Bulut O, Hetzel SR. The interactive effects of child maltreatment and the FK506 binding protein 5 gene (FKBP5) on dissociative symptoms in adolescence. *Dev Psychopathol.* 2016; 20:1-13.
223. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30:1031–1048.
224. Yehuda R, Golier JA, Yang RK, Tischler L. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2004; 55:1110–1116.
225. Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, et al. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry.* 2009; 66:708-711.
226. Zannas AS, Binder EB. Gene-environment interactions at the FKBP5 locus: sensitive periods, mechanisms and pleiotropism. *Genes Brain Behav.* 2014; 13:25-37.
227. Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, Pfister H, Binder EB, Uhr M, et al. Interaction of FKBP5 gene variants and adverse life events in predicting

depression onset: results from a 10-year prospective community study. *Am J Psychiatry*. 2011; 168:1107-1116.

228. Zubieta JK, Taylor SF, Huguelet P, Koeppe RA, Kilbourn MR, Frey KA. Vesicular monoamine transporter concentrations in bipolar disorder type I, schizophrenia, and healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 2001; 49:110–116.

229. Zubin J, Spring B. Vulnerability - A new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*. 1977; 86: 103–126.

## SPISAK SKRAĆENICA

AR	Androgeni receptor
BCL11B	B-cell lymphoma/leukemia 11B
BDNF	Neurotrofni moždani faktor
CACNA1C	Voltažno-zavisni kalcijumski kanali subjedinice alfa 1
CACNAB2	Voltažno-zavisni kalcijumski kanali subjedinice beta 2
CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences
CAPE-P	CAPE – subskala psihotičnih iskustava
CAPE-N	CAPE – subskala depresivnih simptoma
CRH	Kortikotropni hormon
CTQ	Skala traumatskog iskustava u detinjstvu (Childhood Trauma Questionnaire)
CTQ-total	CTQ - ukupna trauma u detinjstvu
COMT	katehol-O-metiltransferaza
DAO	D-aminokiselina oksidaza
DAOA	Aktivator D-aminokiseline oksidaze
DISC1	Disrupted in Schizophrenia 1 protein
DLPFC	Dorzolateralni prefrontalni korteks
DRD2	Dopaminski receptor tip 2
DRD4	Dopaminski receptor tip 4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTNBP1	Distrobrevin vezujući protein 1
EPQ	Ajzenkov upitnik ličnosti (Eysenck Personality Questionnaire)
EPQ-N	EPQ – subskala neuroticizam

EUGEI	The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions
FKBP5	FK506-vezujući protein 51
FXR1	Fragile X mental retardation syndrome-related protein 1
GAF	Skala za procenu opšte funkcionalnosti (Global Assessment of Functioning)
GC	Glukokortikoidi
GRE	Glucocorticoid Responsive Elements
GR	Glukokortikoidni receptor
GRIN2A	Glutamatski jonotropni NMDA receptor subjedinice 2A
GRIA1	Glutamatski jonotropni AMPA receptor subjedinice 1
GRM3	Metabotropni glutamatni receptor 3
GWAS	Genomske studije asocijacije (Genome Wide Association Studies)
HPA	Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina
5HTR2A	5-hydroxytryptamin (serotoninski) receptor tip 2A
HWE	Hardi – Vajnbergova ravnoteža
IPMCN	Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurology
KCTD1	Potassium channel tetramerization domain containing 13
LD	Linkage disequilibrium
MAF	Minor Allele Frequencies
MHC	Kompleks tkivne podudarnosti (Major Histocompatibility Complex)
MIR137	mikroRNK-137
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
NLGN4X	Neuroigin-4, X-linked
NMDA	N-metil D-aspartat
NOTCH4	Neurogenic locus notch homolog 4 protein

NRG1	Neuroregulin 1 protein
NRGN	Neurogranin
PET	Pozitronska emisiona tomografija
PGC	Psihijatrijski genetički konzorcijum (Psychiatric Genetic Consortium)
PR	Progesteronski receptor
PTSP	Posttraumtski stresni poremećaj
SATB2	Special AT-rich sequence-binding protein 2
SLC6A3	Dopaminski transporter
SNP	Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (Single Nucleotide Polymorphism)
TCF4	Faktor nekroze tumora 4 (Tumor Necrosis Factor 4)
UHR	Ultra High Risk



## **BIOGRAFIJA AUTORA**

Marina Mihaljević rođena je 28.12.1983. godine u Beogradu.

Diplomirala je na Medicinskom fakultetu u Beogradu u maju 2009. godine sa prosečnom ocenom 9.43 (devet četrdeset tri). Obavezan lekarski staž obavljala je od juna do decembra 2009. godine u Zavodu za zaštitu radnika železnica Srbije, a u januaru 2010. godine položila je stručan ispit. Nakon završenog stručnog ispita, u februaru 2010. godine zaposlila se na Klinici za psihijatriju KCS u zvanju kliničkog lekara.

Specijalističke studije iz Psihijatrije pri Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je školske 2012/2013. godine, a specijalistički ispit položila je u januaru 2016. godine sa odličnom ocenom.

Zaposlena je u zvanju specijaliste psihijatrije od februara 2016. godine na Klinici za psihijatriju Kliničkog centra Srbije.

Doktorske studije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, smer Molekularna medicina, upisala je školske 2009/2010. godine. Tema doktorske disertacije pod nazivom „Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja“, čiji je mentor doc. dr Nađa Marić Bojović, a komentor prof. dr Ivana Novaković, odobrena je 24.11.2015. godine od strane Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu.

Marta 2015. godine, izabrana je u zvanje istraživača saradnika za užu naučnu oblast Psihijatrija na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Decembra 2016. godine, izabrana je u zvanje kliničkog asistenta na Katedri za psihijatriju na Medicinskom fakultetu u Beogradu.

Naučnu i stručnu aktivnost započela je na Klinici za psihijatriju KCS kada ja kao klinički lekar i istraživač pripravnik angažovana na integrativnom projektu Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije, pod naslovom “Definisanje klastera molekularnih biomarkera za poboljšanu dijagnostiku i terapiju poremećaja raspoloženja”, čiji je rukovodilac podprojekta za klinički deo istraživanja njen mentor Prof. dr Nađa Marić Bojović. Iako je istraživanja u psihijatriji započela u oblasti poremećaja raspoloženja, sa velikom posvećenošću usmerila je dalje svoj naučni rad na genetička istraživanja psihotičnih poremećaja posredstvom međunarodne saradnje u

okviru evropskog projekta “European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions (EUGEI)”. U oblasti genetike u psihijatriji usavršavala se na institutu Neuroscience and Mental Health Research Institute u Kardifu, jednom od najprestižnijih instituta i vodećem lideru u svetu u oblasti neuropsihijatrijske genetike.

Rezultati istraživanja u okviru doktorske disertacije rezultovali su publikacijama u izvodu u zbornicima međunarodnih skupova na kojima je osvojala i nagrade: Educational Grant Winner, 12th World Congress of Biological Psychiatry (2015); Early Career Investigator Award, 24th World Congress of Psychiatric Genetics (2015); nagrada ECNP Travel Award za jednu od 16 najboljih poster prezentacija (od ukupno 100 učesnika) na održanoj radionici ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe u Nici (2015); kao i Young Investigator Travel Award, 16th International Congress on Schizophrenia Research (2017).

Dobitnik je stipendija na međunarodnim skupovima za specijalizante psihijatrije i mlade istraživače: 12th Berlin Summer School „Psychiatry as a Science: Learning and Plasticity“, Berlin, Nemačka (2012); 4th European Psychiatric Association (EPA) Summer School “Comorbidity between mental and physical disorders”, Strazburg, Francuska (2014); Cold Spring Harbor Laboratory “Workshop on Schizophrenia and related disorders”, Cold Spring Harbor, SAD (2014); ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe, Nica, Francuska (2015); ECNP Seminar in Neuropsychopharmacology, Vrdnik, Srbija (2016), koji su takođe doprineli njenom istraživačkom radu iz oblasti psihijatrije.

Član je više domaćih stručnih udruženja: Udruženje psihijatara Srbije (UPS), Sekcije mladih psihijatra Srbije UPS-a, i Društva za biološku psihijatriju. Obavlja funkciju sekretara Sekcije mladih psihijatara Srbije od oktobra 2015. godine. Takođe, član je međunarodnog stručnog udruženja International Society of Psychiatric Genetics (ISPG), radne grupe pri datom udruženju ISPG Global Diversity Task Force, kao i član komisije ISPG za dodelu nagrada mladim istraživačima, Early Career Investigator Committee, na Svetskom kongresu psihijatrijske genetike.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Marina Mihaljević

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.04.2017. godine

Mihaljević M.

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora \_\_\_\_\_ Marina Mihaljević \_\_\_\_\_

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_ Molekularna medicina \_\_\_\_\_

Naslov rada \_\_ Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja \_\_\_\_\_

Mentor \_\_\_\_\_ Prof. Dr Nađa Marić Bojović \_\_\_\_\_

Potpisani Marina Mihaljević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.04.2017. godine

Mihaljević M.

Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj polimorfizama FKBP5 gena, traume u detinjstvu i neuroticizma na rizik od psihotičnog poremećaja

---

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.04.2017. godine

Mihaljević M.