

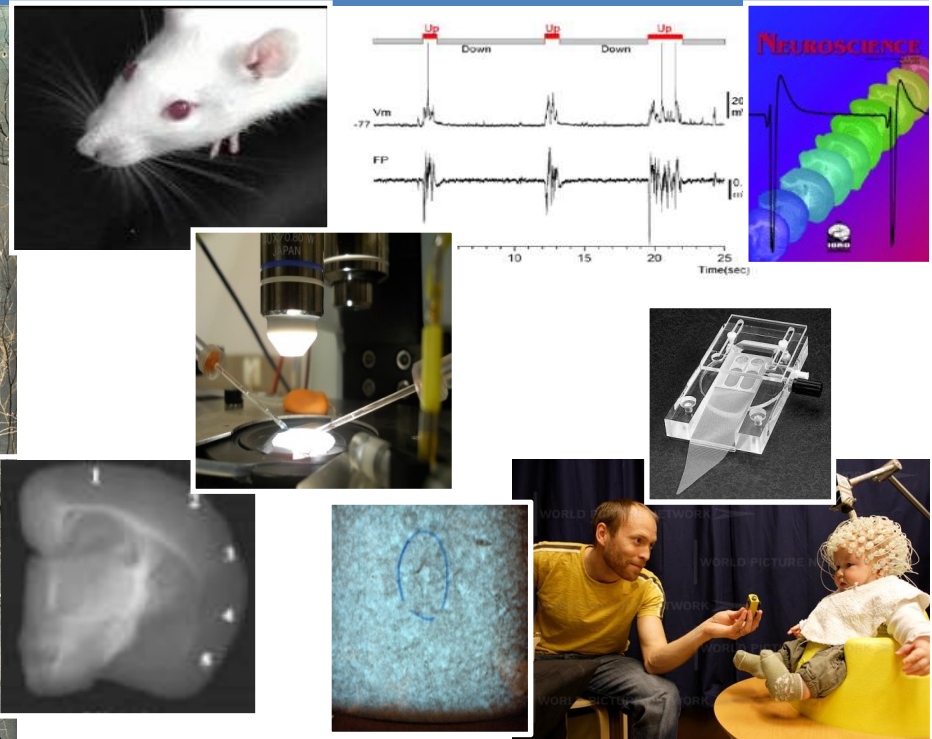
Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών
Κατεύθυνση: Βιολογική Τεχνολογία
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Μεταφραστική Έρευνα στις Νευροεπιστήμες:
Τα παραδείγματα της επιληψίας και του
αυτισμού

09.01.2019

www.gregadunn.com



Διδάσκων: Παύλος Ρήγας, PhD
Ακαδημαϊκός Υπότροφος 2018-2019 του Παν. Πατρών

Δομή Ομιλίας

- Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;
 - Νευροψυχιατρικές διαταραχές: η μεγάλη πρόκληση των επιστημών του εγκεφάλου
 - Αλλαγή παραδείγματος στη στρατηγική ανάπτυξης νέων φαρμάκων
 - Η υπόσχεση της μοριακής ιατρικής για τη θεραπεία ασθενειών του εγκεφάλου
 - Ο ενδοφαινότυπος
- Μεταφραστική έρευνα στις Νευροεπιστήμες
 - Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου συνδέει γενετικούς/επιγενετικούς παράγοντες με τη συμπεριφορά
 - Μελετώντας ψυχικές διαταραχέςin vitro
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα της επιληψίας
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα του αυτισμού

- 13% του συνόλου των ασθενειών παγκοσμίως αφορούν το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

(Collins et al., 2011)

- Στην Ευρώπη το 38% του γενικού πληθυσμού πάσχει από κάποια νευροψυχιατρική διαταραχή:

σχιζοφρένεια, συναισθηματικές διαταραχές (κατάθλιψη, διπολική διαταραχή), νόσος Alzheimer και διαταραχή του φάσματος του αυτισμού (ADS: autism disorder spectrum)

(Wittchen et al., 2011)

- Παρά την έκταση/επιπολασμό των νευροψυχιατρικών διαταραχών και την πρόοδο που έχουν σημειώσει οι βασικές νευροεπιστήμες, υπολειπόμαστε σημαντικά ως προς:

- την κατανόηση της υποκείμενης παθοφυσιολογίας
- την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών

Neuron
Review



Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks

Peter J. Uhlhaas^{1,2,3,*} and Wolf Singer^{1,2,4}

tools aimed at prevention of disorders. Strategies for the identification and development of new drugs have so far relied essentially on serendipitous discovery, which is then followed by clinical testing. Over the last decade, however, we have witnessed a paradigm shift that emphasizes the importance of applying findings from the basic sciences to formulate and test hypotheses on disease mechanisms. Insel (2009), for example, has advocated a “reverse translational” paradigm that involves identification of risk genes and then to study in transgenic animals whether and how the abnormal gene patterns alter brain development and function (Figure 1).

Αλλαγή παραδείγματος στη στρατηγική ανάπτυξης νέων φαρμάκων

Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;

Neuron
Review

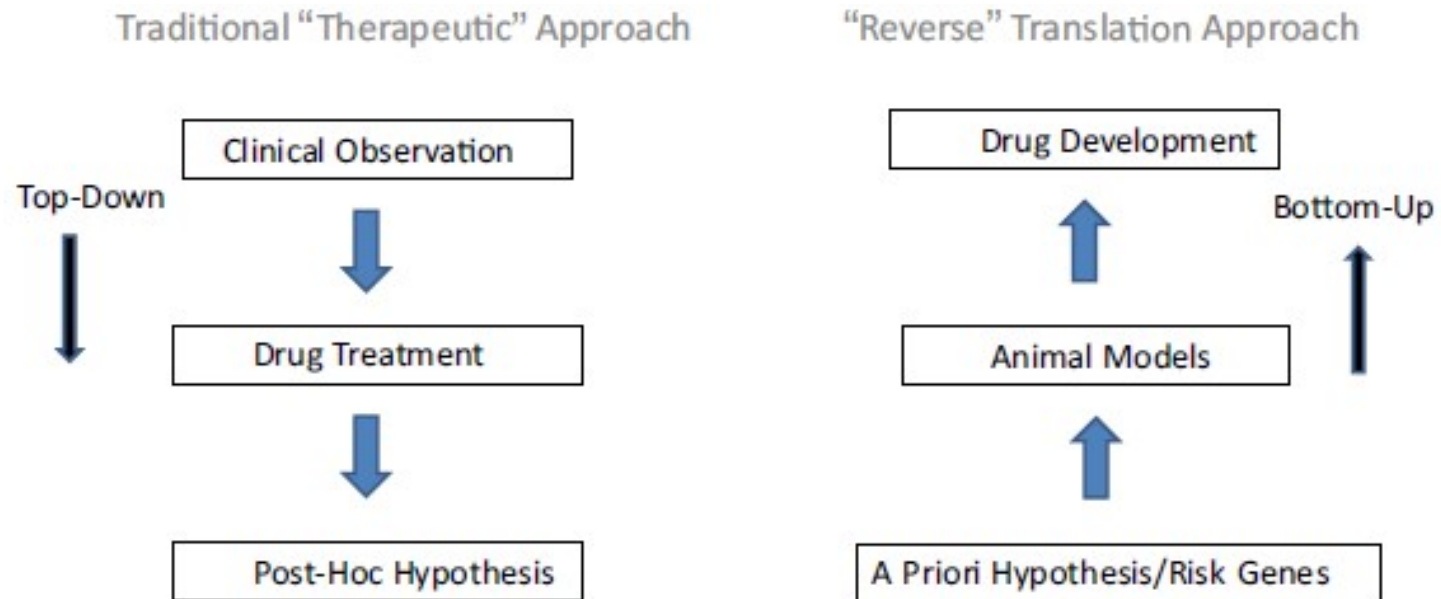


Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks

Peter J. Uhlhaas^{1,2,3,*} and Wolf Singer^{1,2,4}

“...Insel (2009), for example, has advocated a “reverse translational” paradigm that involves identification of risk genes and then to study in transgenic animals whether and how the abnormal gene patterns alter brain development and function (Figure 1).”

Translational Research in Psychiatry



Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

THE PROMISE OF MOLECULAR MEDICINE IN BRAIN DISORDERS

Understanding the genetic basis of psychiatric and neurological disorders eventually will lead to insights into how the brain functions differently in these diseases. Understanding their pathophysiology, in turn, will suggest molecular targets for therapeutic interventions. This process begins with careful phenotypic stratification of patients followed by gene-variant discovery efforts. Psychiatry, in particular, faces major obstacles in applying this strategy because (a) many behavioral disorders fall on a spectrum, making diagnosis and stratification difficult; (b) there is often a large contribution of environmental influences to disease progression and outcome; and (c) most disorders do not have a single major genetic cause but are the result of a plethora of individual mutations and gene copy number variations (2). Single-gene disorders such as FXS are therefore particularly valuable as models for more genetically complex disorders such as autism. Once a disease-associated gene has been identified, animal models of the disorder can be generated through genetic manipulation to reproduce the underlying genetic deficits. These animal models enable further study of the cellular, physiological, and behavioral consequences of aberrant gene expression. It is here that basic neurobiology research becomes an essential partner in the drug discovery process, allowing the observations made in animal models to be interpreted in the context of a vast background of knowledge on brain structure and function. Based on the convergence of information from these sources, hypotheses can be formulated and tested to generate a plausible model of disease pathophysiology. This model, in turn, can be used to identify potential drug targets, which then provide the basis for the development of novel therapeutic strategies that can finally be validated in clinical trials. Although the causes vary, many autism spectrum disorders may share pathophysiological mechanisms with FXS and therefore respond to the same treatments.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ-ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Η κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πως ο εγκέφαλος λειτουργεί διαφορετικά σε αυτές τις ασθένειες (παθοφυσιολογία).
- Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, με τη σειρά της, θα αναδείξει μοριακούς στόχους για θεραπευτικές επεμβάσεις.

Πώς υλοποιείται αυτή η υπόσχεση;

ΒΗΜΑ 1: Φαινοτυπική διαστρωμάτωση

Η διαδικασία αυτή ξεκινά με την επιμελή φαινοτυπική διαστρωμάτωση των ασθενών ακολουθούμενη από προσπάθειες ανακάλυψης γονιδιακών παραλλαγών.

ΒΗΜΑ 2: Εντοπισμός υποκείμενων γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή

CNVs: Human populations show extensive polymorphism in the number of copies of chromosomal segments, and of **genes** included in those segments, consisting of both additions and deletions. This is known as **copy number variation** (CNV). (Hasting et al., 2009)

Ειδικά στην περίπτωση της **ψυχιατρικής** η εφαρμογή αυτής της στρατηγικής είναι δύσκολη επειδή:

- (α) πολλές διαταραχές της συμπεριφοράς εμπίπτουν σε ένα φάσμα, γεγονός που δυσχεραίνει τόσο τη διάγνωση, όσο και τη διαστρωμάτωση
- (β) συχνά η εξέλιξη και τα αποτελέσματα μιας ασθένειας επηρεάζονται σημαντικά από περιβαλλοντικούς παράγοντες και
- (γ) οι περισσότερες διαταραχές δεν έχουν μία μονάχα γενετική αιτία (ένα γονίδιο), αλλά είναι το αποτέλεσμα μιας πληθώρας μεμονωμένων μεταλλάξεων και παραλλαγών στον αριθμό των αντιγράφων ενός γονιδίου (gene copy number variations, CNVs).

Με αυτήν την έννοια διαταραχές που οφείλονται σε μονογονιδιακές μεταλλάξεις (FXS), όπως το σύνδρομο του εύθραυστου X χρωμοσώματος, έχουν ιδιαίτερη αξία ως πρότυπα μελέτης (μοντέλα) πιο σύνθετων γενετικά διαταραχών, όπως του αυτισμού.

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

Πώς υλοποιείται αυτή η υπόσχεση;

ΒΗΜΑ 1: Φαινοτυπική διαστρωμάτωση

ΒΗΜΑ 2: Εντοπισμός υποκείμενων γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή

ΒΗΜΑ 3: Δημιουργία κατάλληλων ζωϊκών μοντέλων της διαταραχής

ΒΗΜΑ 4: Νευροβιολογική μελέτη του ζωϊκού προτύπου

Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Η κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πως ο εγκέφαλος λειτουργεί διαφορετικά σε αυτές τις ασθένειες (παθοφυσιολογία).
- Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, με τη σειρά της, θα αναδείξει μοριακούς στόχους για θεραπευτικές επεμβάσεις.

Μόλις εντοπιστεί ένα γονίδιο το οποίο συσχετίζεται με μια ασθένεια, μπορούν να κατασκευαστούν ζωϊκά μοντέλα της διαταραχής μέσω γενετικής μηχανικής (διαγονιδιακά ζώα) που αναπαράγουν την υποκείμενη γενετική ανωμαλία (έλειμμα). Τα ζωϊκά αυτά πρότυπα επιτρέπουν με τη σειρά τους την παραπέρα μελέτη των κυτταρικών, φυσιολογικών και συμπεριφορικών επιπτώσεων της αλλοιωμένης γονιδιακής έκφρασης.

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

Πώς υλοποιείται αυτή η υπόσχεση;

ΒΗΜΑ 1: Φαινοτυπική διαστρωμάτωση

ΒΗΜΑ 2: Εντοπισμός υποκείμενων γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή

ΒΗΜΑ 3: Δημιουργία κατάλληλων ζωϊκών μοντέλων της διαταραχής

ΒΗΜΑ 4: Νευροβιολογική μελέτη του ζωϊκού προτύπου

Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Η κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πως ο εγκέφαλος λειτουργεί διαφορετικά σε αυτές τις ασθένειες (παθοφυσιολογία).
- Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, με τη σειρά της, θα αναδείξει μοριακούς στόχους για θεραπευτικές επεμβάσεις.

«**Η μετάφραση**»:...Σε αυτό το σημείο η βασική νευροβιολογική έρευνα έρχεται να συνδράμει ουσιαστικά στην διαδικασία ανακάλυψης νέων φαρμάκων, με τον να επιτρέπει παρατηρήσεις που γίνονται σε ζωϊκά μοντέλα να ερμηνεύονται στο πλαίσιο μιας εκτεταμένης γνώσης σχετικά με τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου.

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

Πώς υλοποιείται αυτή η υπόσχεση;

ΒΗΜΑ 1: Φαινοτυπική διαστρωμάτωση

ΒΗΜΑ 2: Εντοπισμός υποκείμενων γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή

ΒΗΜΑ 3: Δημιουργία κατάλληλων ζωϊκών μοντέλων της διαταραχής

ΒΗΜΑ 4: Νευροβιολογική μελέτη του ζωϊκού προτύπου

ΒΗΜΑ 5: Διαμόρφωση μοντέλων της παθοφυσιολογίας μιας ασθένειας

Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Η κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πως ο εγκέφαλος λειτουργεί διαφορετικά σε αυτές τις ασθένειες (παθοφυσιολογία).
- Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, με τη σειρά της, θα αναδείξει μοριακούς στόχους για θεραπευτικές επεμβάσεις.

Συγκλίνοντας πληροφορίες από αυτές τις πηγές, μπορούμε να διατυπώσουμε και να επαληθεύσουμε υποθέσεις προκειμένου να καταλήξουμε σε ένα εύλογο μοντέλο της παθοφυσιολογίας μιας ασθένειας.

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

Dilja D. Krueger and Mark F. Bear

Η ΥΠΟΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

- Η κατανόηση του γενετικού υπόβαθρου των ψυχιατρικών και νευρολογικών διαταραχών θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε πως ο εγκέφαλος λειτουργεί διαφορετικά σε αυτές τις ασθένειες (παθοφυσιολογία).
- Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, με τη σειρά της, θα αναδείξει μοριακούς στόχους για θεραπευτικές επεμβάσεις.

Πώς υλοποιείται αυτή η υπόσχεση;

ΒΗΜΑ 1: Φαινοτυπική διαστρωμάτωση

ΒΗΜΑ 2: Εντοπισμός υποκείμενων γονιδίων που σχετίζονται με τη διαταραχή

ΒΗΜΑ 3: Δημιουργία κατάλληλων ζωικών μοντέλων της διαταραχής

ΒΗΜΑ 4: Νευροβιολογική μελέτη του ζωικού προτύπου

ΒΗΜΑ 5: Διαμόρφωση μοντέλων της παθοφυσιολογίας μιας ασθένειας

ΒΗΜΑ 6: Ανάδειξη φαρμακευτικών στόχων, διαμόρφωση θεραπευτικών στρατηγικών, κλινική δοκιμή

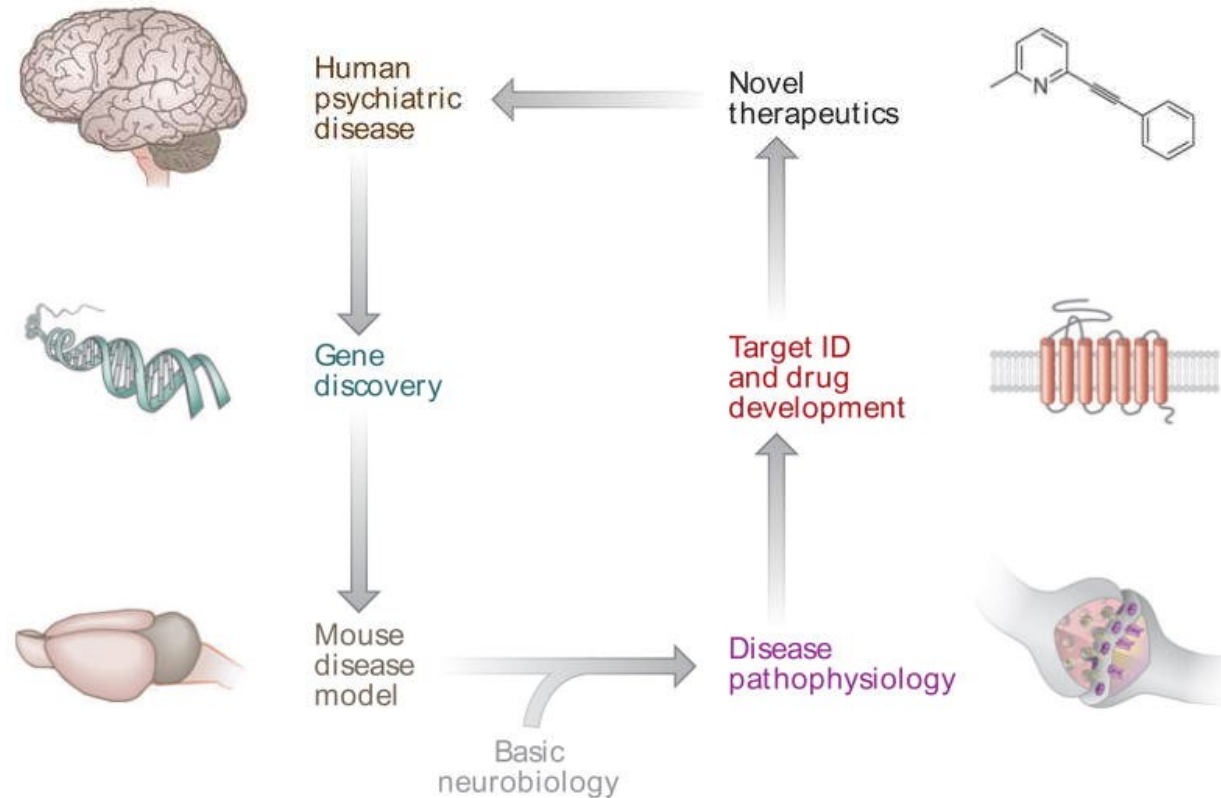
Με τη σειρά του το μοντέλο αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση πιθανών φαρμακευτικών στόχων, που μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών που μπορούν να επαληθευτούν σε κλινικές δοκιμές.

Παρόλο που η αιτιοπαθολογία ποικίλει, πολλές διαταραχές του φάσματος του αυτισμού ενδεχομένως να έχουν κοινούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς με το FXS και επομένως να ανταποκρίνονται στην ίδια θεραπεία.

Annu Rev Med. 2011 February 18; 62: 411–429. doi:10.1146/annurev-med-061109-134644.

Toward Fulfilling the Promise of Molecular Medicine in Fragile X Syndrome

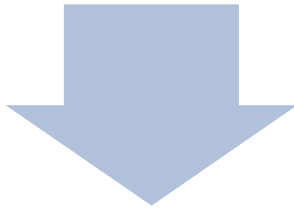
Dilja D. Krueger and Mark F. Bear



Ο ενδοφαινότυπος

Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;

Η νευροβιολογική μελέτη διαταραχών του εγκεφάλου (νευρολογικών και ψυχιατρικών νόσων) συχνά περιπλέκεται από τη συμπεριφορά.



Η πρόοδος, επομένως, στην νευροβιολογική έρευνα διαταραχών του εγκεφάλου προϋποθέτει να **αποδομηθεί** η νόσος σε απλούστερες, μετρήσιμες παραμέτρους που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως **ενδοφαινότυποι** της.

Gottesman and Shields, 1973; Gottesman and Gould, 2003; Hasler et al., 2004; Gould and Gottesman, 2006

• **Παράδειγμα:** Η νευροβιολογική έρευνα του αυτισμού περιπλέκεται στον μεν άνθρωπο από μη φυσιολογικές και απρόβλεπτες συμπεριφορές, στα δε πειραματόζωα από την αδυναμία αναπαραγωγής συμπεριφορών που αποτελούν κεντρικά γνωρίσματα της νόσου στον άνθρωπο, όπως π.χ. η καθυστέρηση στην ανάπτυξη της γλώσσας.

ορισμός

Ο **ενδοφαινότυπος** (endophenotype) ή **βιοδείκτης** (biomarker) είναι η βιολογική έκφραση μιας νόσου σε ένα μειωμένο επίπεδο βιολογικής οργάνωσης σε αντίθεση προς το μακρο-επίπεδο της συμπεριφοράς

ετυμολογία

Ενδοφαινότυπος:
ένδο (κρυμμένος) &
φαινότυπος:

ο φαινότυπος που κρύβεται από τον «γυμνό» οφθαλμό (“...*a hidden from the unaided eye phenotype*”)

Η ιδέα του ενδοφαινότυπου προτάθηκε στα πλαίσια και στην προοπτική της **γενετικής** ανάλυσης των ασθενειών ως μια εναλλακτική μέθοδο μέτρησης φαινοτυπικών αλλαγών προκειμένου να διευκολυνθεί ο εντοπισμός των γονιδίων που είναι υπεύθυνων για τα κληρονομικά χαρακτηριστικά αυτών των αλλαγών

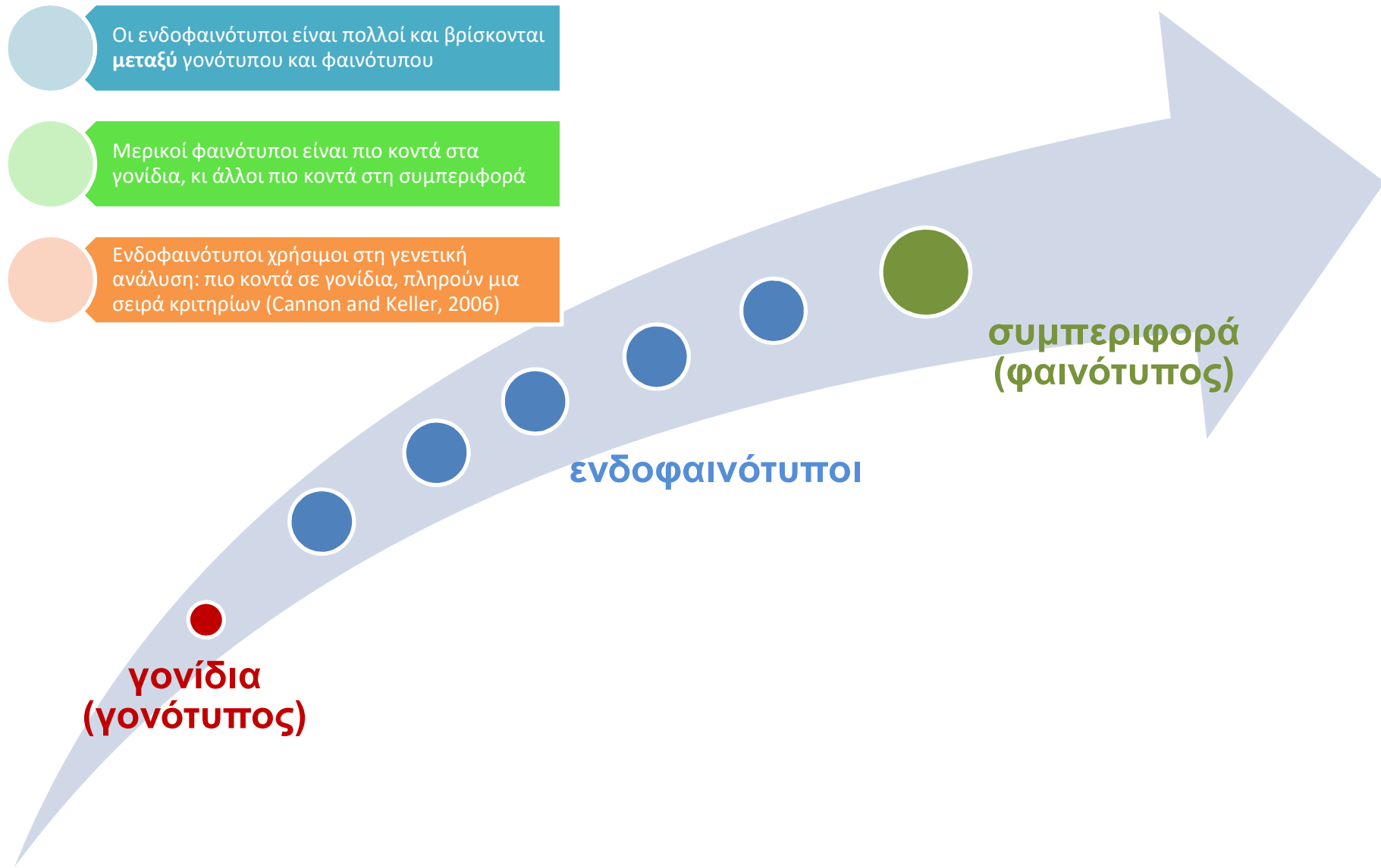
Ο ενδοφαινότυπος

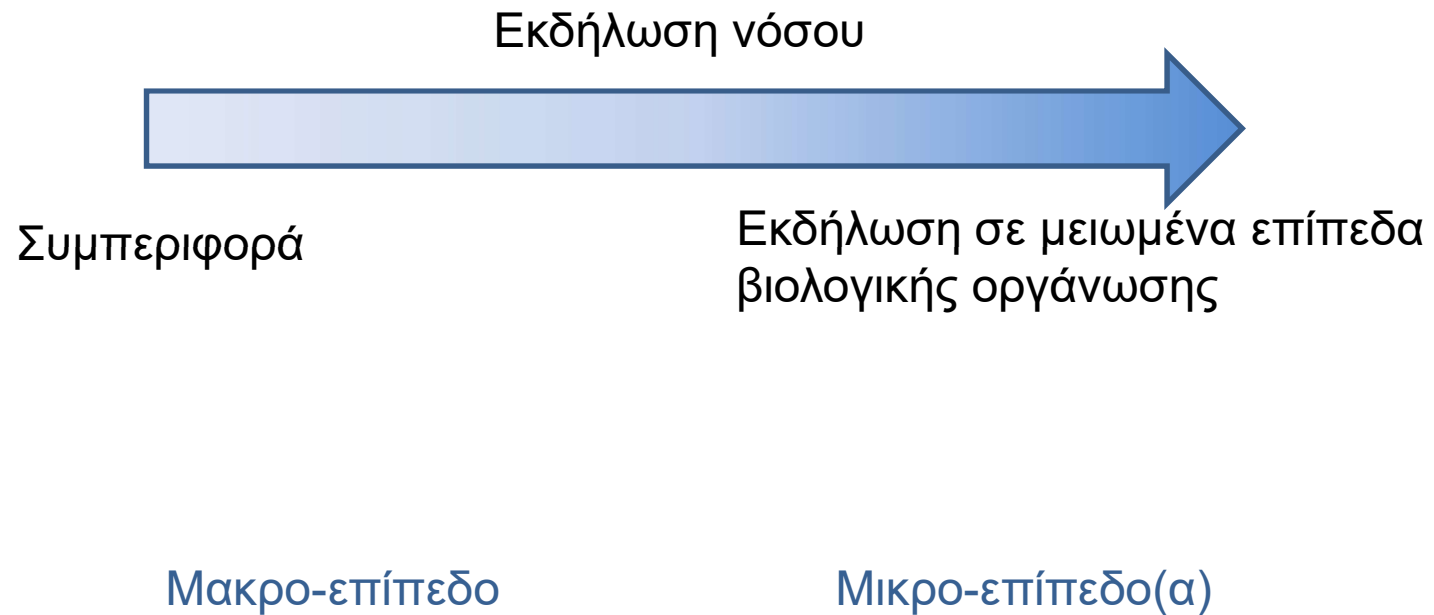
Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;

Οι ενδοφαινότυποι είναι πολλοί και βρίσκονται μεταξύ γονότυπου και φαινότυπου

Μερικοί φαινότυποι είναι πιο κοντά στα γονίδια, κι άλλοι πιο κοντά στη συμπεριφορά

Ενδοφαινότυποι χρήσιμοι στη γενετική ανάλυση: πιο κοντά σε γονίδια, πληρούν μια σειρά κριτηρίων (Cannon and Keller, 2006)







Δομή Ομιλίας

- Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;
 - Νευροψυχιατρικές διαταραχές: η μεγάλη πρόκληση των επιστημών του εγκεφάλου
 - Αλλαγή παραδείγματος στη στρατηγική ανάπτυξης νέων φαρμάκων
 - Η υπόσχεση της μοριακής ιατρικής για τη θεραπεία ασθενειών του εγκεφάλου
 - Ο ενδοφαινότυπος
- Μεταφραστική έρευνα στις Νευροεπιστήμες
 - Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου συνδέει γενετικούς/επιγενετικούς παράγοντες με τη συμπεριφορά
 - Μελετώντας ψυχικές διαταραχέςin vitro
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα της επιληψίας
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα του αυτισμού

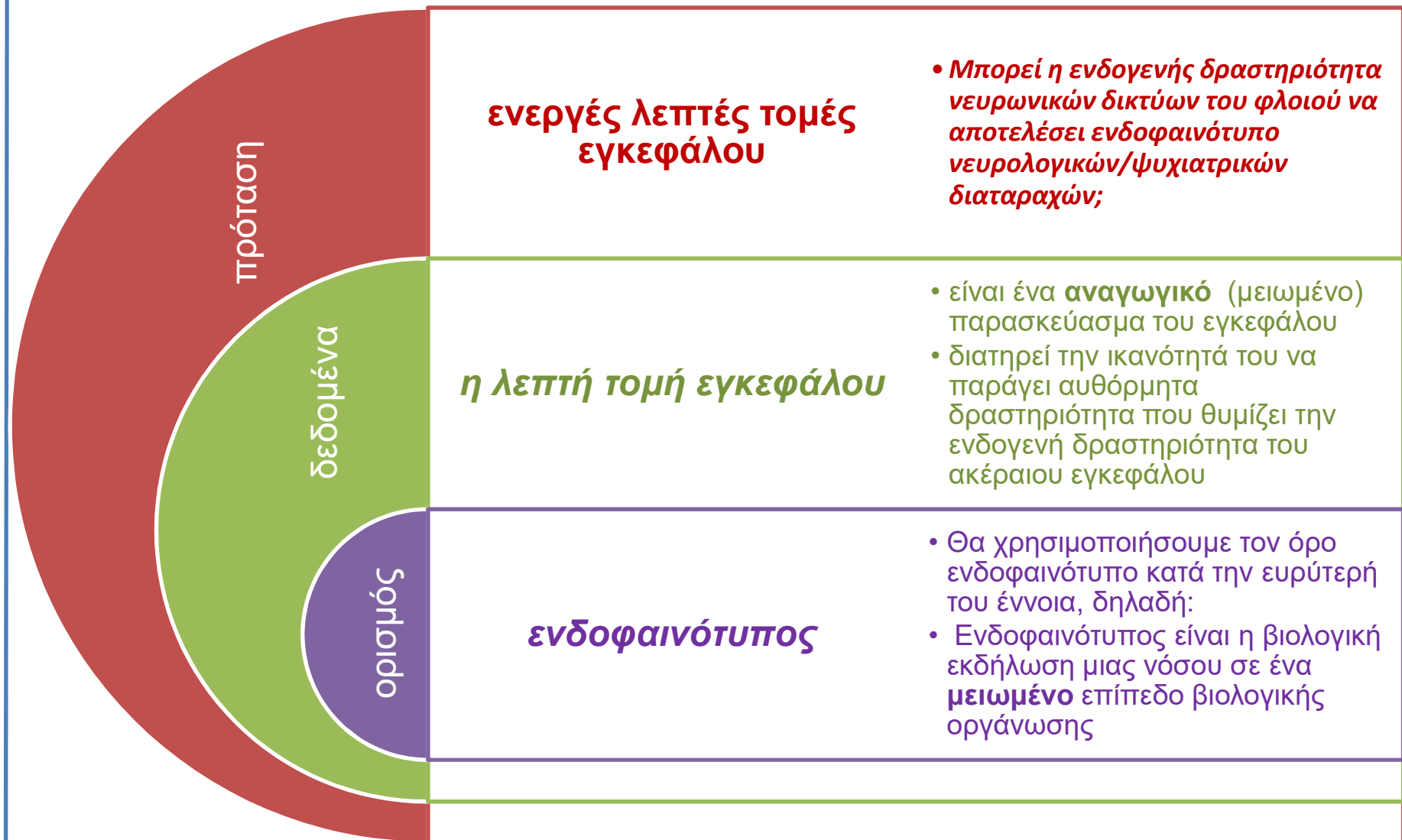
Genetic/molecular approach in neurobiology research

• Ενδοφαινότυπος:

Ο ενδοφαινότυπος είναι η εκδήλωση μιας ασθένειας σε ένα μειωμένο επίπεδο βιολογικής οργάνωσης σε σύγκριση με το μακρο-επίπεδο της συμπεριφοράς (Gottesman, 1973, 2003).



FIG 1: Brain activity links genetic and epigenetic factors to behavior symptoms.



Psychopharmacology

DOI 10.1007/s00213-009-1484-9

REVIEW

Modeling “psychosis” in vitro by inducing disordered neuronal network activity in cortical brain slices

George K. Aghajanian

Received: 31 October 2008 / Accepted: 28 January 2009

Δομή Ομιλίας

- Τί είναι η μεταφραστική έρευνα;
 - Νευροψυχιατρικές διαταραχές: η μεγάλη πρόκληση των επιστημών του εγκεφάλου
 - Αλλαγή παραδείγματος στη στρατηγική ανάπτυξης νέων φαρμάκων
 - Η υπόσχεση της μοριακής ιατρικής για τη θεραπεία ασθενειών του εγκεφάλου
 - Ο ενδοφαινότυπος
- Μεταφραστική έρευνα στις Νευροεπιστήμες
 - Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου συνδέει γενετικούς/επιγενετικούς παράγοντες με της συμπεριφορά
 - Μελετώντας ψυχικές διαταραχέςin vitro
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα της επιληψίας
 - Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες: το παράδειγμα του αυτισμού

Επιληψία

- Η χρόνια κατάσταση επαναλαμβανόμενων επιληπτικών κρίσεων
- Αν κάποιος υποστεί 1 φορά επιληπτική κρίση στη ζωή του, **δεν** είναι επιληπτικός

Επιληπτικές κρίσεις



Παθο- φυσιολογία

- αποτέλεσμα μη φυσιολογικής, συγχρονισμένης εκφόρτισης ενός συνόλου νευρώνων (παροξυσμός)
- οφείλονται σε υπερδιεγερσιμότητα νευρώνων (λόγω μειωμένης αναστολής ή αυξημένης διέγερσης)

<https://www.webmd.com/epilepsy/treat-epilepsy-seizures-16/video-seizure-animation>

The screenshot shows a web browser window displaying a WebMD article. The address bar shows the URL: <https://www.webmd.com/epilepsy/treat-epilepsy-seizures-16/video-seizure-animation>. The page features a navigation menu with categories like HEALTH A-Z, DRUGS & SUPPLEMENTS, LIVING HEALTHY, FAMILY & PREGNANCY, and NEWS & EXPERTS. A search bar is also present. Below the navigation, there is a banner for a WebMD Cancer Newsletter with a 'Sign Up Today' button. The main article title is 'What Happens in Your Brain When You Have a Seizure?' with a subtitle 'EPILEPSY TREATMENT: KEEP SEIZURES UNDER CONTROL'. A video player is embedded in the article, showing a 3D visualization of neurons. To the right of the video, there are links for 'Epilepsy Treatment: Keep Seizures Under Control' and a 'NEXT IN THE SERIES' section with links like 'Find the Right Medication', 'On the Hunt for a Specialist', and 'Is It Safe to Substitute a Generic?'. The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as 10:48 AM on 20/12/2017.

Videos

Tonic-clonic seizure toddler (human):

<https://www.youtube.com/watch?v=krVCm6SS2Oo>

Tonic-clonic seizure in mouse (@ 19.50”):

Video SANY0003

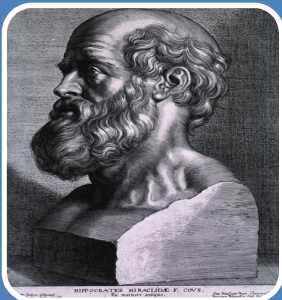


Ετυμολογία

- Επί + Λαμβάνομαι= Καταλαμβάνομαι από τον Θεό= Ιερή Νόσος



Οι επιληπτικοί παρουσιάζουν κρίσεις, κατά τη διάρκεια των οποίων μπορεί να χάσουν τις αισθήσεις τους, να βιώσουν μυϊκές συσπάσεις και το σώμα τους να παραμορφωθεί. Μερικές φορές, ουρούν πάνω τους. Η κρίση υποχωρεί σταδιακά και ο ασθενής επανακτά τον έλεγχο του σώματός του και των νοητικών λειτουργιών του. Όσοι σήμερα υποφέρουν από επιληψία τη θεωρούν ένα “φυσιολογικό”, αν και ενοχλητικό, συμβάν. Παρ’ όλα αυτά, η εικόνα ενός ατόμου σε επιληπτική κρίση είναι μάλλον αρκετά δυσάρεστη, ώστε θεωρούσαν ότι πίσω από αυτήν κρυβόταν κάποια θεϊκή αιτία. Γι’ αυτό και την αποκαλούσαν “ιερή νόσο”.

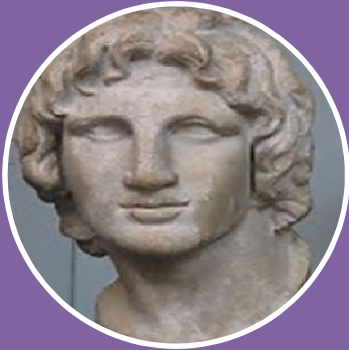


Ιπποκράτης:

- “Δεν πιστεύω καθόλου πως η “ιερή νόσος” είναι πιο θεϊκή ή ιερή από τις άλλες νόσους, αλλά ότι, αντιθέτως, διαθέτει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά και μια φυσική αιτία. Παρ’ όλα αυτά, επειδή είναι εντελώς διαφορετική από τις άλλες νόσους, οι άνθρωποι, από άγνοια και απορία, θεωρούν ότι τη στέλνουν οι Θεοί”. «Περί Ιερής Νόσου»

Από επιληψία έπασχαν...

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιπτώσεις:
το παράδειγμα της επιληψίας



Μ. Αλέξανδρος



Ιούλιος Καίσαρας



Φιοντόρ Ντοστογιέφσκι



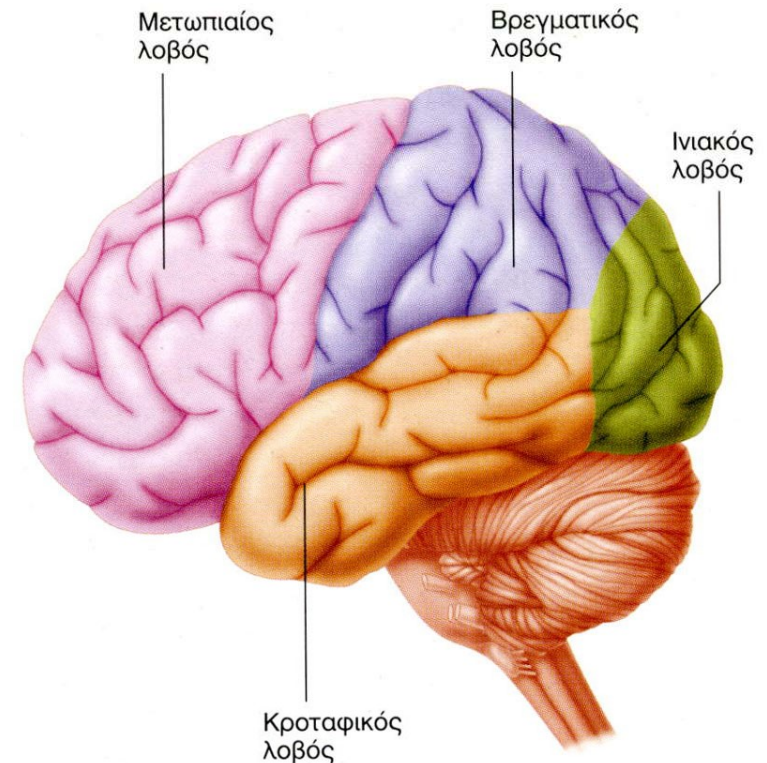
Κρίσεις: ΗΕΓ κρίσεις (Παροξυσμοί) vs Σπασμοί

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες:
το παράδειγμα της επιληψίας

Επιληψία είναι μια ομάδα από διαφορετικές διαταραχές που έχουν ως κοινό σημείο τους **επαναλαμβανόμενους παροξυσμούς** με αιφνίδια, υπέρμετρη και ανώμαλη εκφόρτιση εγκεφαλικών νευρώνων. Οι επιληπτικοί παροξυσμοί μπορεί να προκαλούν σπασμούς (εάν συμμετέχει ο κινητικός φλοιός) ή και οπτικές, ακουστικές ή οσφρητικές ψευδαισθήσεις (εάν συμμετέχει ο βρεγματικός ή ο ινιακός φλοιός).

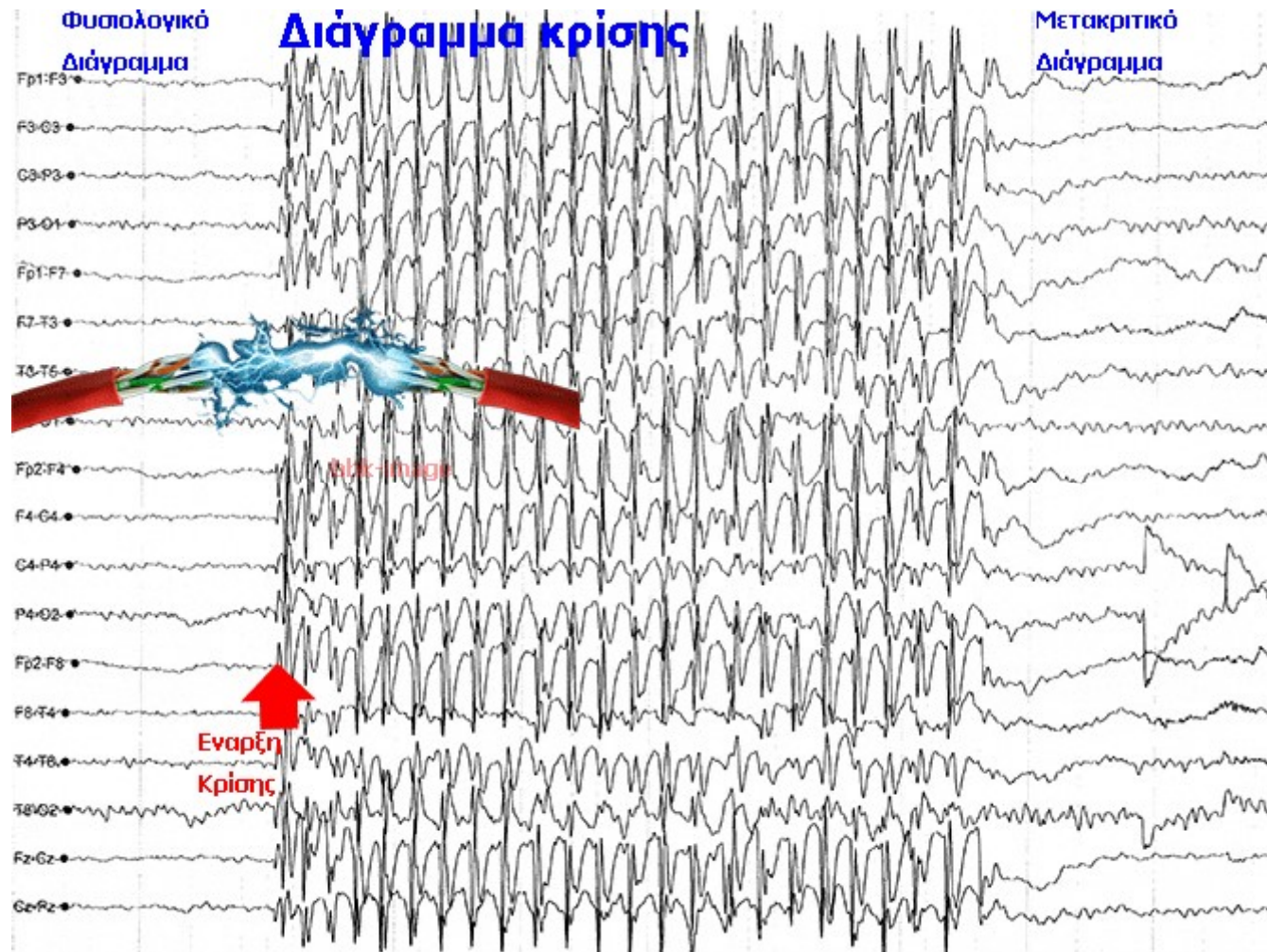
	Επιληπτική κρίση με σπασμούς	Επιληπτική κρίση δίχως σπασμούς
Παροξυσμοί	Ναι	Ναι
Σπασμοί	Ναι	Όχι

- Μετωπιαίος λοβός: κινητική χώρα
- Βρεγματικός λοβός: σωματοαισθητική χώρα
- Ινιακός λοβός: οπτική χώρα
- Κροταφικός λοβός: ακουστική χώρα



Η επιληψία στο ΗΕΓ

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες:
το παράδειγμα της επιληψίας

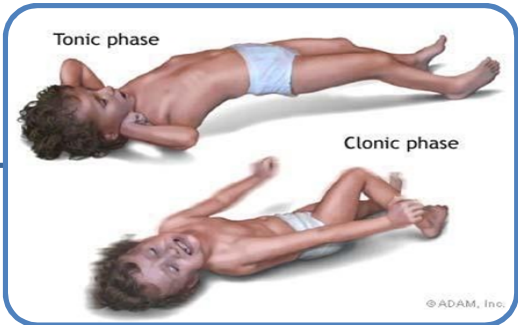


Οι επιληπτικές κρίσεις συμπεριφορικά

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες:
το παράδειγμα της επιληψίας

Τονικοκλονική (grand mal)

These are the most noticeable. When you have this type, your body stiffens, jerks, and shakes, and you lose consciousness.



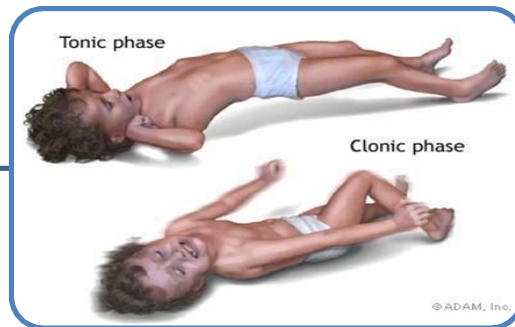
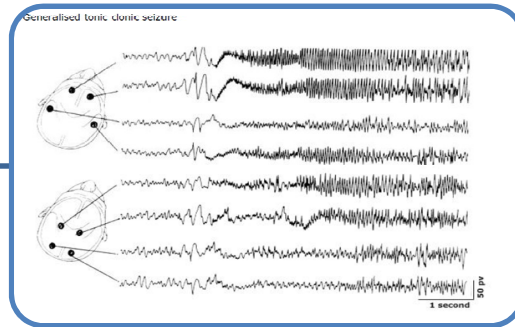
Αφαίρεση (petit mal)

Childhood absence epilepsy develops between ages 4 and 10. It causes very brief absence seizures that may include staring into space, eye fluttering, and slight muscle jerks

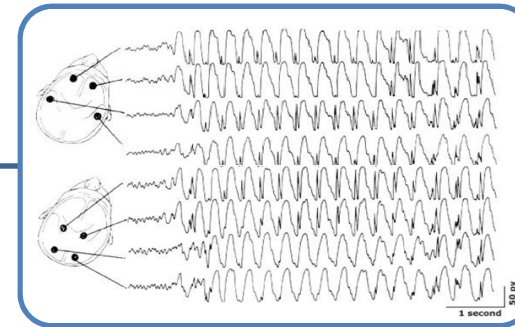


Οι επιληπτικές κρίσεις ΗΕΓ

Τονικοκλονική (grand mal)

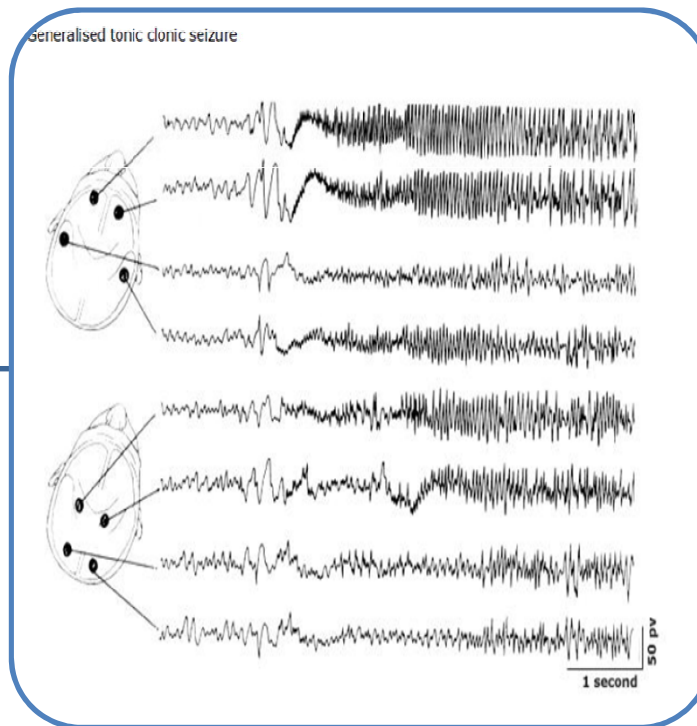


Αφαίρεση (petit mal)

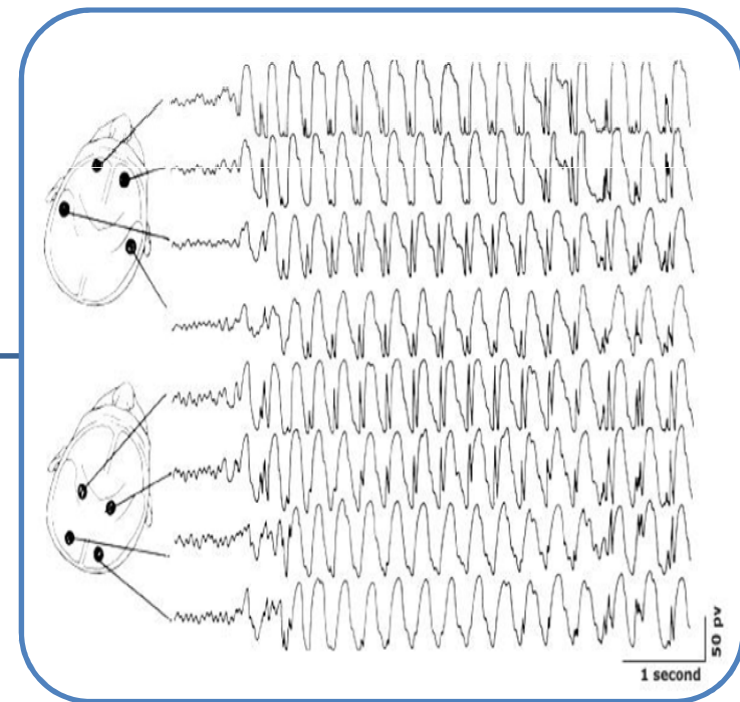


Οι επιληπικές κρίσεις ΗΕΓ

Τονικοκλονική
(grand mal)



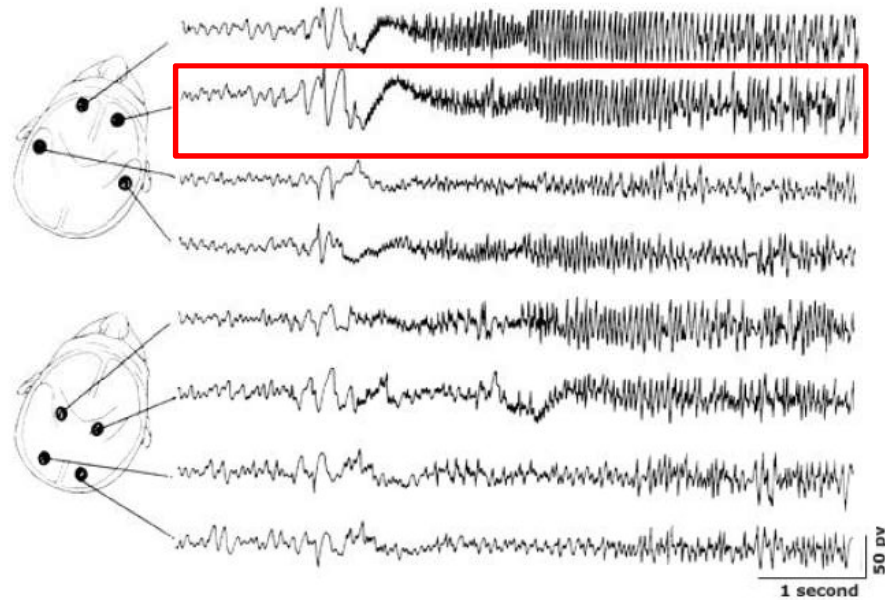
Αφαίρεση
(petit mal)



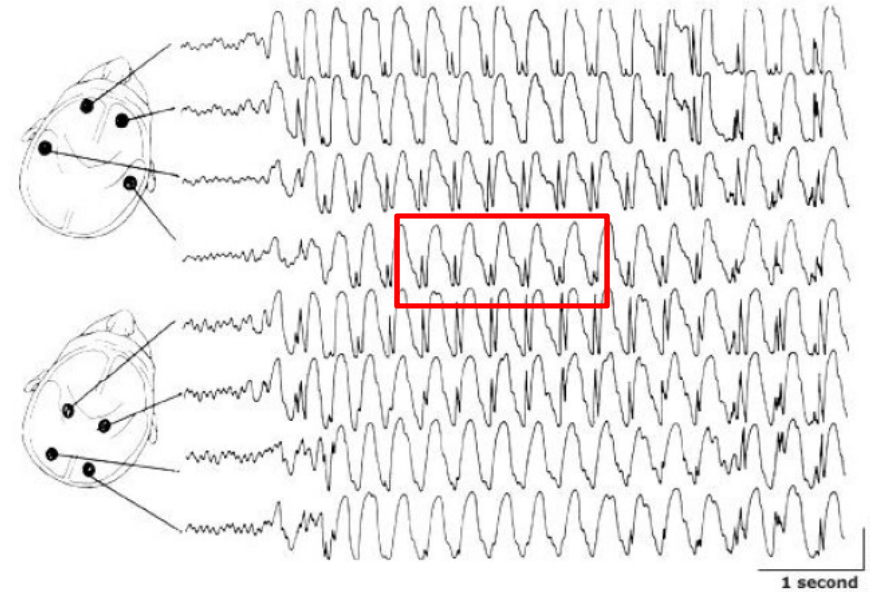
Οι επιληπτικές κρίσεις ΗΕΓ

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες:
το παράδειγμα της επιληψίας

Τονοκλονική (grand mal):

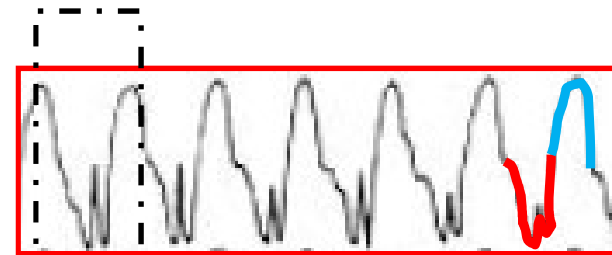


Αφαίρεση (petit mal):



Τονική φάση

Κλονική φάση

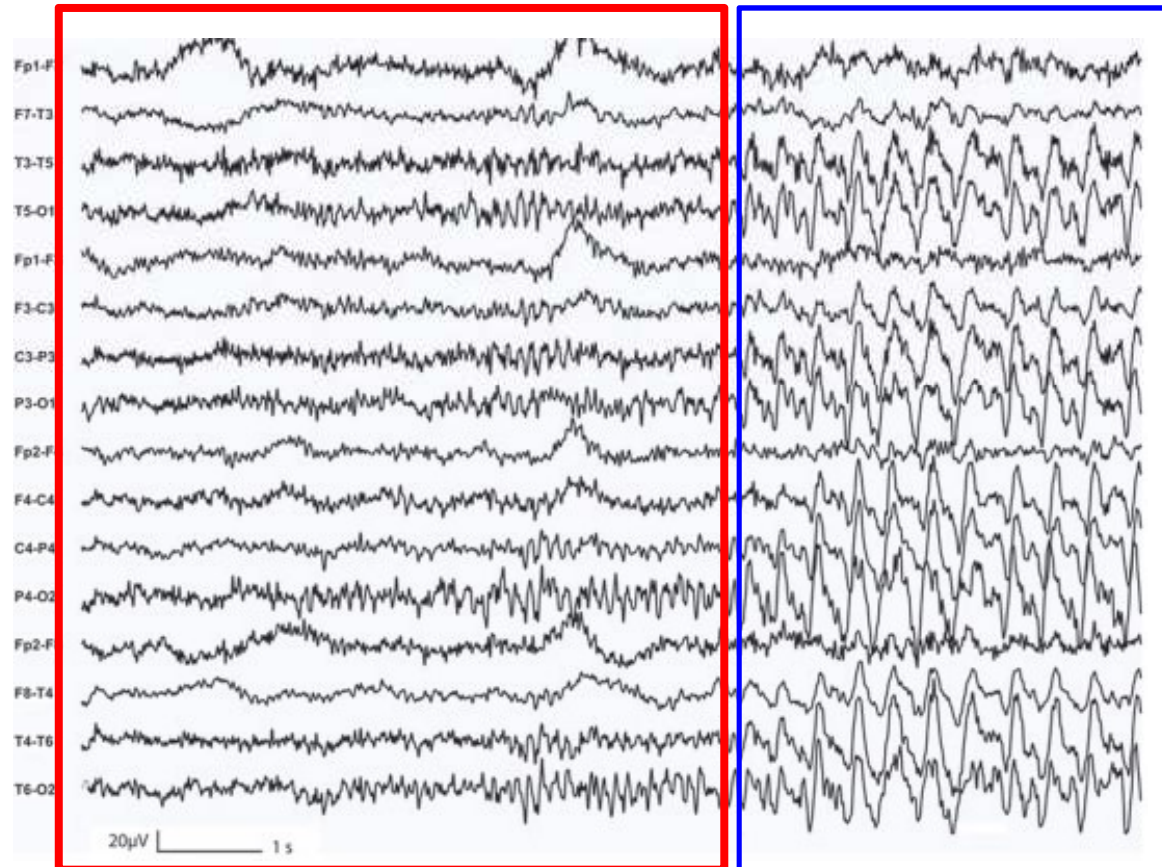


Θετικό κύμα

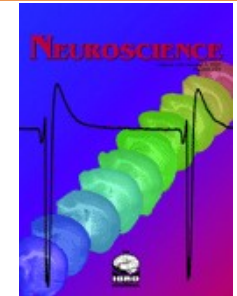
Αρνητική αιχμή

Κριτική Δραστηριότητα

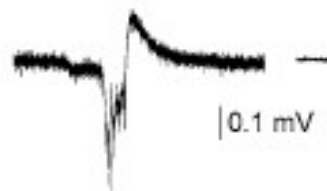
Μεσοκριτική Δραστηριότητα



In vitro η άρση της αναστολής στον νεοφλοιό (disinhibition) μεταμορφώνει τη βραδεία ταλάντωση σε επιληπτική ΗΕΓ δραστηριότητα τύπου αιχμής και κύματος (spike and wave discharges) *Rigas and Castro-Alamancos, 2004*



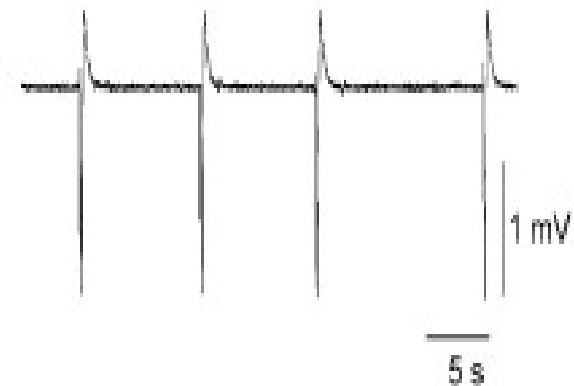
Βραδεία ταλάντωση



Παρατεταμένη δικτυακή δραστηριότητα του φλοιού (Άνω Κατάσταση, up state)

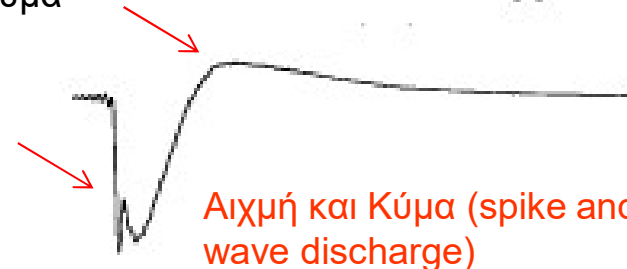
μείωση αναστολής

Επιληπτική δραστηριότητα

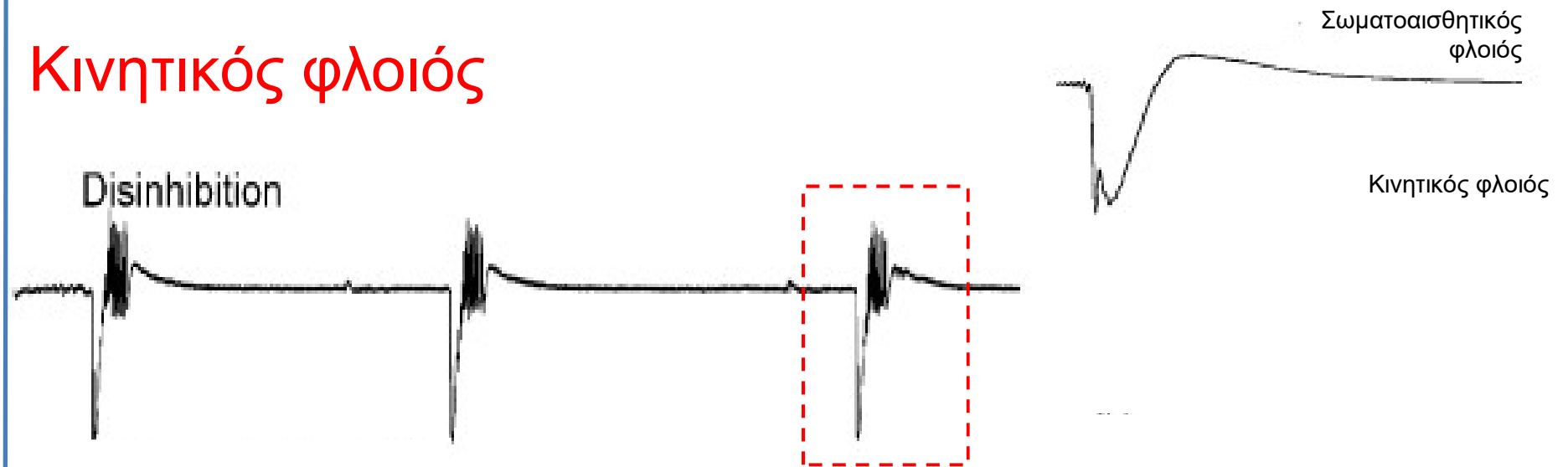


θετικό κύμα

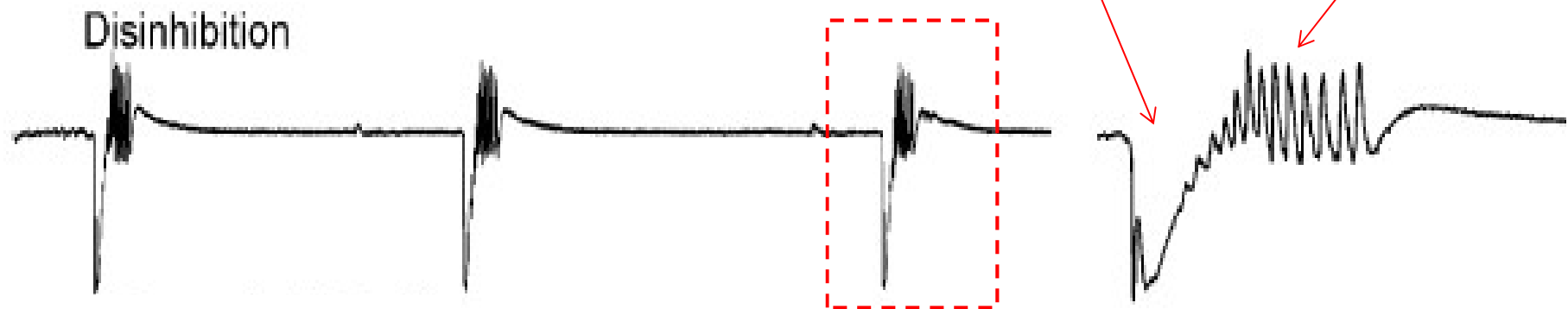
αρνητική αιχμή



Κινητικός φλοιός

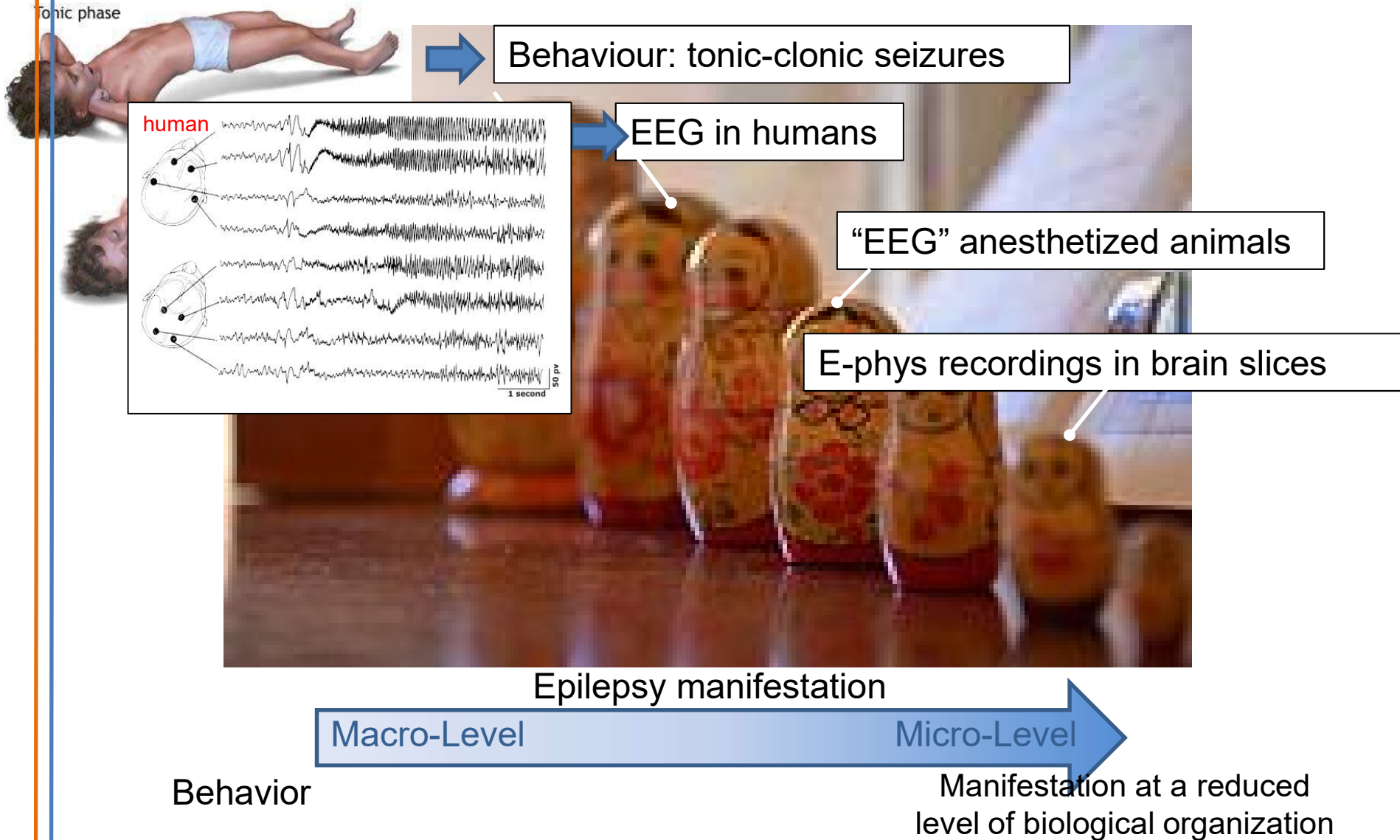


Κινητικός φλοιός



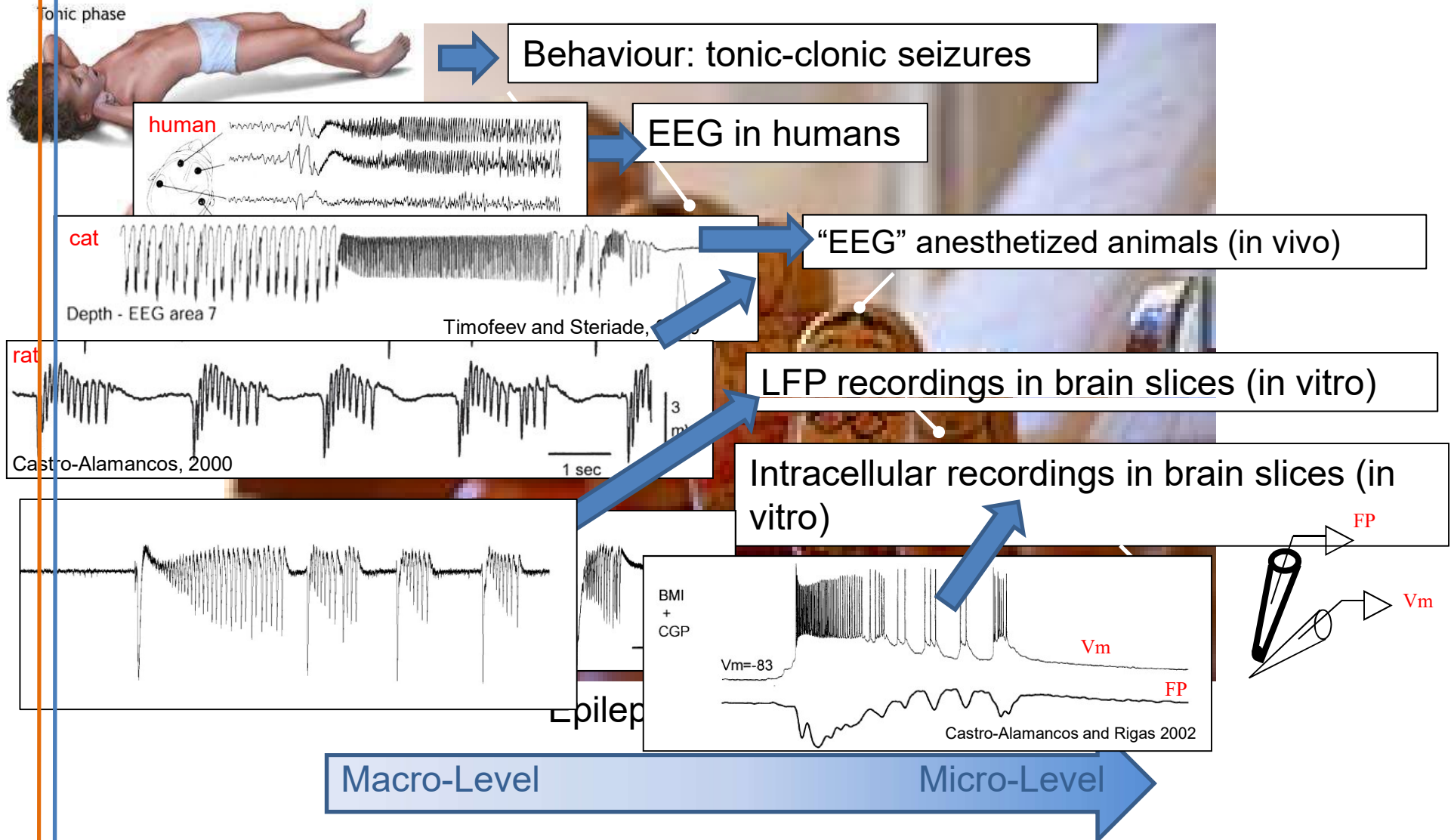
Οι ηλεκτροφυσιολογικοί ενδοφαινότυποι της επιληψίας

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιστήμες:
το παράδειγμα της επιληψίας



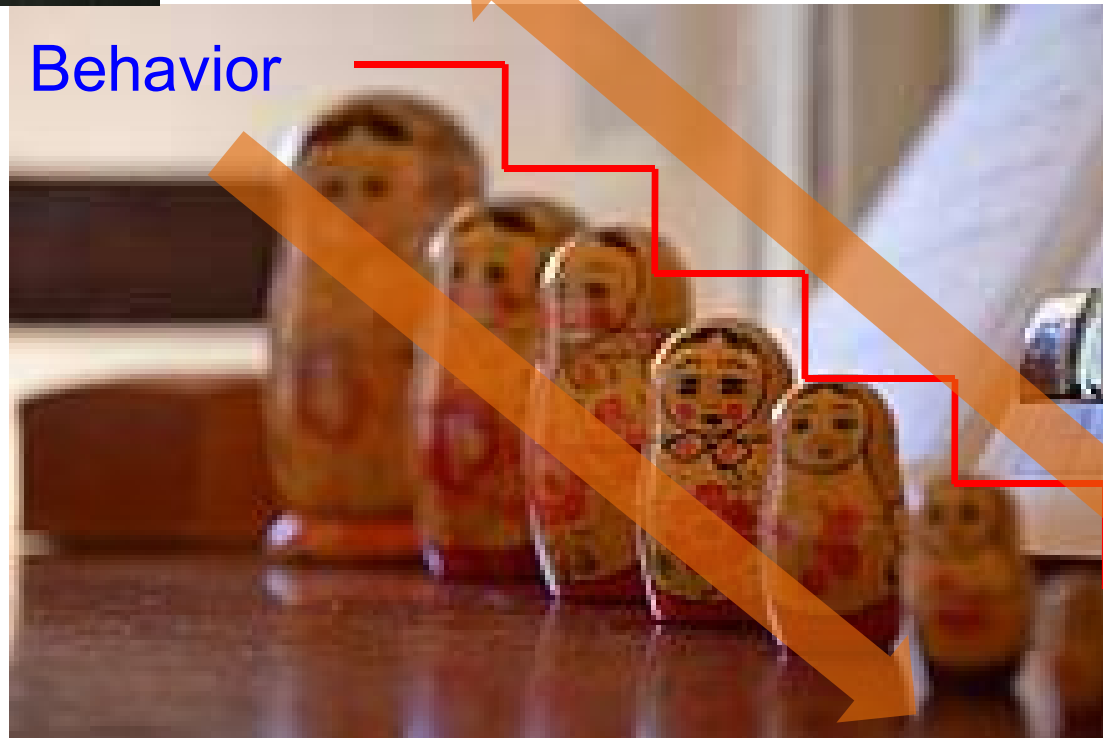
Οι ηλεκτροφυσιολογικοί ενδοφαινότυποι της επιληψίας

Μεταφραστική έρευνα στις νευροεπιπτώσεις: το παράδειγμα της επιληψίας



Behavior

Manifestation at a reduced level of biological organization



Behavior

Single cell

Βιβλιογραφία

- Collins, P.Y., Patel, V., Joestl, S.S., March, D., Insel, T.R., Daar, A.S., Anderson, W., Dhansay, M.A., Phillips, A., Shurin, S., et al.; Scientific Advisory Board and the Executive Committee of the Grand Challenges on Global Mental Health. (2011). Grand challenges in global mental health. *Nature* 475, 27–30
- PJ Hastings, JR Lupski, SM Rosenberg, and G Ira: Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet.* 10, 551-64 (2009)
- Insel, T.R. (2009). Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 128–133.
- Wittchen, H.U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., et al. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 21, 655–679.
- Gould, T.D. and Gottesman, II: Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. *Genes Brain Behav.* 2006. 5(2): p. 113-9.
- Gottesman, II and T.D. Gould: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* 2003. 160(4): p. 636-45.
- Hasler, G., W.C. Drevets, H.K. Manji, and D.S. Charney: Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004. 29(10): p. 1765-81.
- Gottesman, II and J. Shields: Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 1973. 122(566): p. 15-30.
- TD Cannon and MC Keller: Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2, 267-90 (2006)