

Le rôle de l'épigénèse dans la schizophrénie

Konstantinos Paraskevopoulos, Christian Bryois
DP CHUV, Hôpital de Prangins, Switzerland

Funding / potential competing interests: No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article were reported.

Summary

Role of epigenetics in schizophrenia

Although the propensity to develop schizophrenia has long been attributed in part to a “genetic” component, this component does not follow Mendelian laws and may be primarily epigenetic. Studies have shown that several schizophrenia candidate genes are especially susceptible to changes in transcriptional activity as a result of histone modifications and DNA methylation. Increased expression of epigenetic enzymes which generally reduce transcription, such as DNA methyltransferase (DNMT) family, have been reported in schizophrenia postmortem brain samples. An abnormal chromatin state leading to reduced candidate gene expression can be explained by aberrant coordination of epigenetic mechanisms in schizophrenia. The GABAergic neurotransmission deficit associated with schizophrenia is probably mediated by hypermethylation of the glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67), reelin and other GABAergic promoters, which leads to downregulation of transcription and protein production. An experimental pharmacological strategy to reduce hypermethylation of GABAergic promoters is to induce DNA cytosine demethylation by altering chromatin remodelling.

Key words: schizophrenia; epigenetics; reelin; GAD67

Introduction

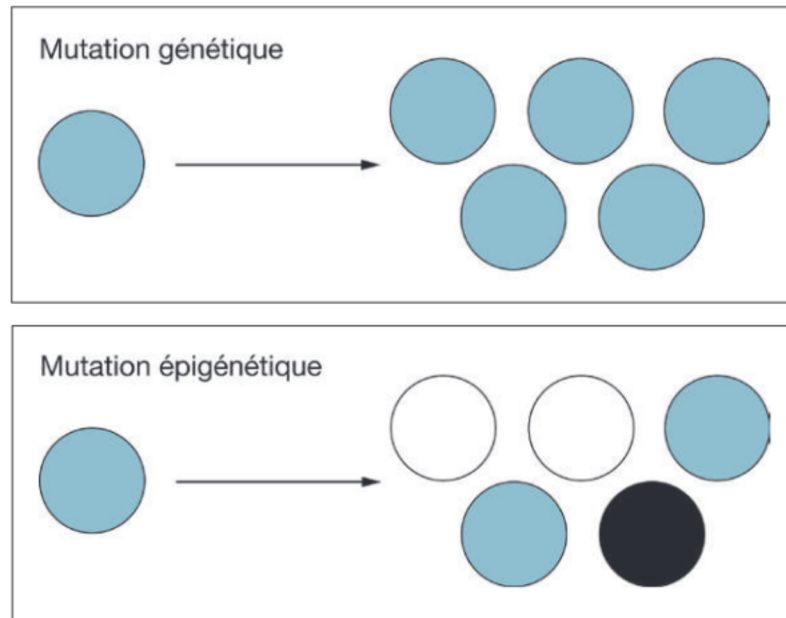
La schizophrénie est une affection très invalidante et socialement pénalisante qui touche près de 1% de la population mondiale. Elle serait le résultat d'une désorganisation d'origine multifactorielle et polygénique impliquant plusieurs centaines de gènes, dont l'expression phénotypique serait liée à des phénomènes de nature épigénétique et environnementale. Au cours des 40 dernières années, l'attention des

Abréviations

BDNF	facteur neurotrophique dérivé du cerveau
DLPFC	cortex préfrontal dorsolatéral
DNMT	méthyltransférase de l'ADN
GAD	décarboxylase de l'acide glutamique
HAT	acétyltransférase histonique
HDAC	désacétylase histonique
MBD	methyl-CpG-binding domain proteins
SAM	S-adenosylméthionine

les effets liés au parent légataire du gène sont difficilement compatibles avec les mécanismes strictement génétiques ou génético-environnementaux [1]. En outre, bien que des loci multigéniques étendus aient pu être associés à la vulnérabilité schizophrénique, l'identification de gènes spécifiques s'est révélée décevante. On ne connaît pratiquement pas d'exemple de locus chromosomal identifié par analyse de liaison [2, 3]. Même si ces gènes ont été associés à des caractéristiques reproductibles, les études d'association mettent en évidence l'absence de répliation, des effets de dimension modeste et une grande hétérogénéité. En outre les études environnementales de la schizophrénie sont affectées par des difficultés méthodologiques telles que la relation de cause à effet entre les facteurs de risque environnemental étudiés et l'apparition des symptômes, ou encore l'interaction possible entre mutations génétiques et facteurs environnementaux (hypothèse génético-environnementale). Alors même que l'incidence de la schizophrénie est étroitement liée à l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, le lien de cause à effet n'en est pas établi pour

Figure 1 Comparaison de la transmission des mutations génétiques et épigénétiques au sein d'un organisme dénué de germline. Après apparition d'une mutation génétique au sein d'une cellule, toutes celles qui en seront issues seront, à leur tour, porteuses de la mutation. En cas de mutation épigénétique, celle-ci est susceptible de se maintenir, de s'aggraver ou encore de disparaître au cours du temps, avec pour conséquence la coexistence de cellules mutées ou non au sein d'un même individu.



Introduction à l'épigénèse

Nous désignons sous le nom d'épigénèse l'étude des modifications transmissibles du phénotype sur l'expression génétique, dues à des mécanismes distincts des altérations de la séquence d'ADN correspondante. Ces mécanismes sont à l'origine de la plasticité et du conditionnement du développement et peuvent entraîner des modifications phénotypiques durables chez les procaryotes et les eucaryotes. Ces modifications se maintiennent de division en division tout au long de la vie de la cellule et peuvent même se transmettre sur plusieurs générations. Toutefois la transmission épigénétique ne revêt pas un caractère obligatoire [5].

L'une des composantes majeures de la régulation épigénétique se trouve à l'intérieur du nucléosome. Les résidus

binding domain proteins (MBD). La plus connue de ces structures est la MeCP2, une protéine communément associée à la chromatine de nombreux neurones. La MeCP2 s'attache aux dinucléotides CpG méthylés et réprime la transcription en recrutant les HDCA, constitué en complexe avec d'autres protéines [8].

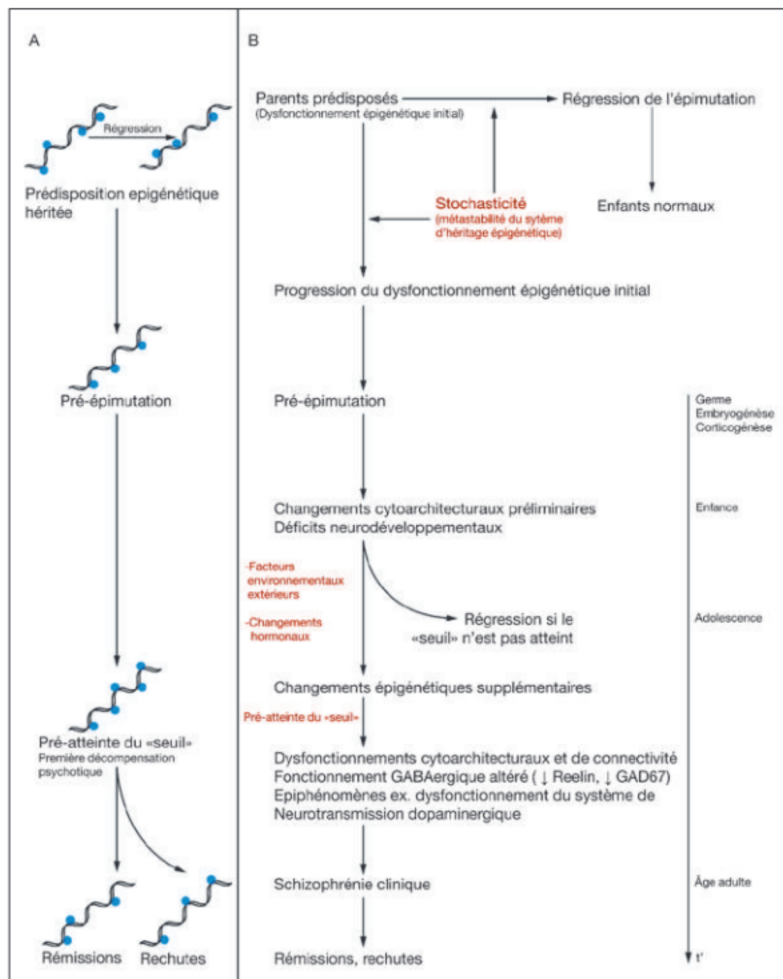
La méthylation de l'ADN fournit un autre exemple de processus épigénétique altérant l'expression génique. La famille enzymatique des méthyltransférases de l'ADN (DNMT) facilite la méthylation des dinucléotides CpG aux dépens de la S-Adénosylméthionine (SAM) qui fournit le radical méthyle [9]. D'une façon générale, l'augmentation de la méthylation CpG entraîne une diminution de l'expression génique. Certaines portions de l'ADN constituées de plus de 500 paires de bases avec plus de 55% de GC sont associées à environ 60% de tous les promoteurs. Elles sont désignées comme îlots CpG qui, lorsqu'ils sont situés dans une région de régulation de la réplication, deviennent des sites de régulation épigénétique [10] (fig. 1).

Epigénèse et hérédité

Les signaux épigénétiques au sein des cellules somatiques se transmettent lors des divisions mitotiques. Selon un certain nombre d'observations, les caractéristiques épigénétiques d'un certain nombre de cellules de mammifères ne seraient pas éliminées totalement au cours de la méiose, étant ainsi transmises à la génération suivante. Nous observons ainsi une transmission épigénétique sur plusieurs générations de certains caractères [5]. Dans la mesure où les traits schizo-phréniques se retrouvent fréquemment chez plusieurs membres de la même famille, nous pouvons imaginer que les caractéristiques de méthylation de l'ADN se transmettent elles-mêmes d'une génération à l'autre. Et de fait, un certain nombre d'observations semblent indiquer que la condition épigénétique de certains gènes est de nature à influencer celle observée à la génération suivante. Toutefois la probabilité de transmission des caractères transmis sur le mode épigénétique est de l'ordre d'un tiers de celle assurée par la voie génétique habituelle (on parle de métastabilité du système de transmission épigénétique) [11, 12].

Une recherche récente, effectuée à Zürich montre que la séparation maternelle précoce induit des comportements dépressifs, chez les rats adultes. La plupart des changements

Figure 2 Modifications épigénétiques au cours du développement.
 A Ce schéma met en évidence le développement épigénétique d'un gène susceptible de prédisposer à la schizophrénie. Il démontre comment une pré-épimutation peut être à l'origine d'un trouble épigénétique majeur, lui-même à l'origine de psychose.
 B La condition épigénétique d'un gène est susceptible de modification sous l'action de certains facteurs : différenciation cellulaire, environnement intra- et extracellulaire, effets liés au vieillissement et facteurs stochastiques. Ces phénomènes sont à l'origine de désordres de nature cytoarchitecturale, liés à la connectivité ou à l'activité GABAergique, eux-mêmes à l'origine de troubles psychotiques majeurs et de la schizophrénie.



abus sexuel durant l'enfance ont été associés avec l'augmentation de la méthylation du promoteur NR3C1 (gène codant le récepteur glucocorticoïde). En plus, la sévérité de ses abus a été corrélée positivement avec la méthylation de ce promoteur. Cet effet sur l'axe hypothalamo-adrénérique peut être le mécanisme par lequel un traumatisme durant l'enfance peut induire une psychopathologie à l'âge adulte [17]. Ses deux recherches, nous montrent que, le stress psychosocial, peut influencer l'expression génique, par des mécanismes épigénétiques, et qu'en dehors, de la prédisposition génétique pour des maladies mentales, nous pouvons avoir une modification épigénétique «in vivo», qui codifiera les bases de la physiopathologie de certaines maladies mentales.

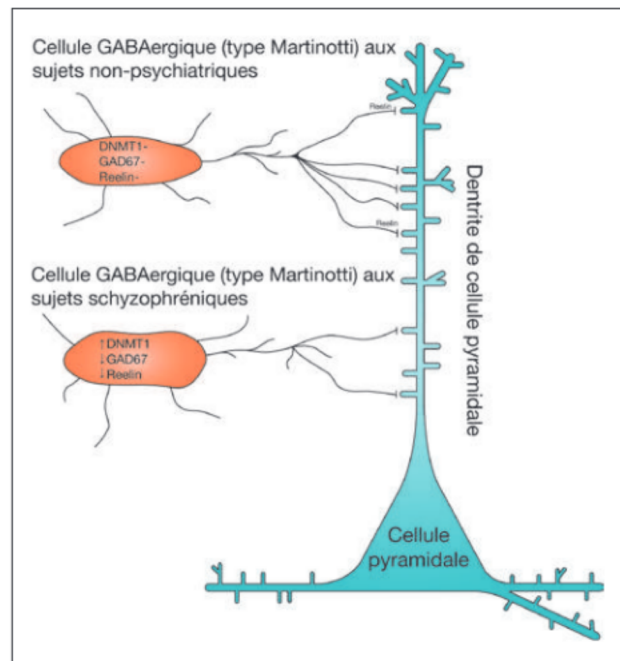
Nous nous proposons dans cet article d'examiner les arguments en faveur du rôle possible des phénomènes de méthylation de l'ADN et d'acétylation des histones comme déterminants du développement de la schizophrénie.

Epigénèse et schizophrénie: Introduction

Les mécanismes majeurs de l'action des facteurs épigénétiques dans la physiopathologie de certains troubles mentaux sont les épimutations et la mémoire épigénétique des effets de l'environnement [18]. La pathologie schizophrénique survient habituellement à la fin de l'adolescence, et l'on peut supposer que l'environnement joue un rôle dans ce délai d'apparition. Dans cette optique, si l'on imagine que la méthylation de l'ADN contribue à l'apparition de cette pathologie, il faudrait donc supposer que ce processus dynamique soit sous l'influence des facteurs environnementaux. Concernant la dynamique épigénétique, la schizophrénie pourrait être le résultat d'un enchaînement de phénomènes pathologiques déclenchés par un déficit épigénétique déterminant - dit pré-épimutation - survenu au sein de la lignée germinale au cours du processus de reprogrammation épigénétique propice aux erreurs de transcription [5]. Alors que la présence d'une pré-épimutation constitue un facteur de risque pour cette pathologie, elle n'entraîne pas inévitablement son apparition à la manière d'une mutation à déterminisme mendélien. La pré-épimutation est susceptible de n'entraîner aucune conséquence phénotypique pendant plusieurs années, tout en déterminant l'apparition de changements cytoarchitecturaux mineurs dans l'organisation cellulaire cérébrale, eux-mêmes à l'origine d'altérations

Figure 3

Processus de remodelage de la chromatine. Le schéma montre les interconnexions réversibles qui s'établissent lorsque les promoteurs passent de l'état actif (exprimé) à l'état inactif (latent). Au sein des neurones GABAergiques, le remodelage de la chromatine est à l'origine de l'activation ou de la répression des gènes tels que la GAD67 ou la reeline, dont le rôle est déterminant dans la régulation de l'activité des circuits neuro-naux, qui est à l'origine de comportements élaborés. Ces transitions sont le résultat d'un enchaînement composé de: a) la méthylation de l'ADN par les méthyltransférases de l'ADN (DNMT); b) l'établissement de liaisons entre les îlots méthyl CgG par les protéines MBD; c) la déacétylation des histones par les HDAC; d) l'HMTs susceptibles de méthyliser les histones. L'ensemble de ces processus aboutit à un complexe répresser volumineux et à une configuration compacte de la chromatine à proximité du site de démarrage ARN. L'expression de l'unité de transcription correspondante se trouve ainsi bloquée. Toutefois les inhibiteurs de l'HDAC sont susceptibles de réactiver la transcription génique par l'augmentation du taux d'acétylation de la queue des histones, libérant ainsi la chromatine. L'activité déméthylasique de l'ADN pourrait être à l'origine de la déméthylation des régions promotrices, notamment en cas d'activité d'inhibition des DNMT.



régression clinique complète [1]. Dans cette hypothèse, certaines épimutations de la lignée germinale seraient

Le rôle de la reeline et de la GAD67

Il est important de faire l'interface entre la structure cyto-architecturale du cortex cérébral observé dans la schizophrénie et le rôle des mécanismes épigénétiques. L'étude anatomopathologique des cerveaux de schizophrènes a révélé des modifications neuropathologiques GABAergiques au sein de l'hippocampe [21] et du cortex [22]. Plusieurs auteurs ont observé un blocage des gènes codant pour la reeline et la décarboxylase 67 de l'acide glutamique (GAD67) au sein de toutes les structures cérébrales (cortex frontal et pariétal, hippocampe, néostriatum et cervelet), aussi bien pour la transcription que pour la traduction (ARNm et protéines) [7, 23-28]. Par ailleurs, un certain nombre de données plaident pour l'implication des mécanismes épigénétiques dans l'expression diminuée du facteur neurotrophique cérébral (BDNF) [11], tout comme dans la régulation de la catécholamine méthyltransférase (COMT) [29].

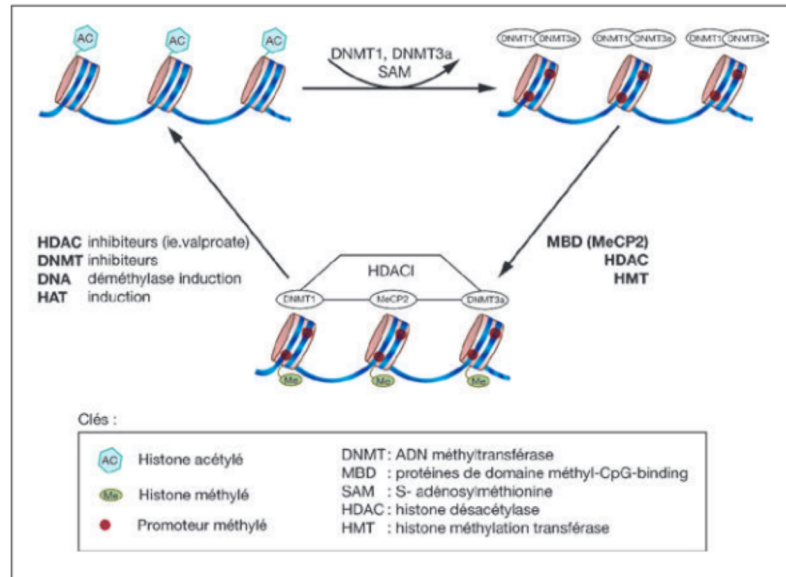
La reeline est une glycoprotéine sécrétée dans l'espace extracellulaire. Pendant l'âge adulte, la reeline et son ARNm se concentrent au sein des interneurons GABAergiques du cortex et des neurones glutamatergiques du cervelet.

Au cours de l'embryogenèse, la reeline détermine la différenciation des cellules progénitrices, la migration des neuroblastes [30] et la corticogenèse [31]. La reeline joue aussi un rôle déterminant au sein du cerveau adulte, par ses actions de modulation de la densité de l'arborisation dendritique au niveau des neurones pyramidaux du cortex [32], et de la plasticité synaptique [33]. Par ailleurs la concentration d'ARNm et de protéines liés à la reeline se trouvent diminuées de moitié au sein des structures corticales du cerveau des schizophrènes décédés [7, 21, 26], en raison des niveaux élevés de méthylation des îlots CpG de promotion de la reeline [34]. Ceci induit une diminution de la densité dendritique au sein des arborisations neuronales du cortex pyramidal (couche III) [35, 36].

Le glutamate se trouve décarboxylé en GABA et CO_2 sous l'action de deux formes de décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), la GAD65 et la GAD67. On constate très régulièrement une répression de l'activité transcriptionnelle et traductionnelle de la synthèse de la GAD67 mais pas de celle de la GAD65 au sein du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) [28, 37] lors d'études anatomopathologiques de matériel issu de sujets schizophrènes [22, 38]. Il semble par ailleurs qu'il faille considérer les neurones DLPFC utilisant le

Figure 4

Interneurons GABAergiques (type Martinotti) développant leurs arborisations dendritiques à l'origine de la reeline dans la région pyramidale. a) Chez les sujets normaux la reeline assure la maturation et le trophisme de la synapse et des arborisations dendritiques des interneurons GABAergiques. b) Chez les sujets schizophrènes, la surexpression de DNMT1 résulte en une hyperméthylation des promoteurs de la reeline et une répression de la transcription. La diminution observée du GABA et de la reeline liées aux extrémités dendritiques des neurones pyramidaux est vraisemblablement à l'origine de la diminution des extrémités dendritiques constatée dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes.



Les mécanismes épigénétiques dans la schizophrénie: méthylation de l'ADN et modifications des histones

La DNMT catalyse l'hyperméthylation des cytosines au sein des îlots CpG de la reeline et du promoteur GAD67. Ce phénomène induit la répression de l'expression de ces protéines dans le cortex préfrontal [43, 44]. L'hyperméthylation de la cytosine au sein de l'ADN promoteur entraîne une répression de la transcription génique, soit par l'intermédiaire directe des CpGs hyperméthylés avec la liaison des facteurs de modulation de la transcription, soit par attraction de la famille de protéines MBD, susceptible de recruter les déacétylases des histones (HDAC), entraînant ainsi un remodelage de la chromatine [45]. Par ailleurs, des niveaux élevés

de DNMT1 dans le cortex préfrontal des patients schizophrènes sont considérés comme des marqueurs génétiques liés aux déficits cognitifs et comportementaux observés chez les patients schizophrènes. Finalement, les neurones pyramidaux suractivés qui contrôlent les cellules dopaminergiques dans l'aire tegmentale ventrale pourraient aussi provoquer un état hyper dopaminergique à l'origine d'une hyperexcitabilité des neurones pyramidaux, d'où les symptômes psychotiques observés [42].

Conclusion

Les mécanismes épigénétiques ne constituent pas seulement une hypothèse de fonctionnement moléculaire susceptible d'expliquer la transmission intergénérationnelle de certaines modifications de l'activité cérébrale et du comportement, ils permettent aussi une explication du caractère dynamique de la réponse du SNC adulte à des modifications de l'environnement. Sur la foi de ces observations, l'hypothèse qu'une altération épigénétique au niveau moléculaire soit à l'origine de la pathologie schizophrénique est séduisante, et peut s'appuyer sur un certain nombre d'observations expérimentales. Une meilleure compréhension du rôle des mécanismes épigénétiques dans la régulation de la transcription d'un certain nombre de gènes pourrait être à l'origine de découvertes pharmacologiques susceptibles de reprogrammer les dispositifs de transcription à l'origine des phénomènes neuropathologiques observés. Les observations d'une expression accrue de l'ARNm DNMT1 au sein des neurones corticaux GABAergiques chez les patients schizophrènes sont à l'origine de l'hypothèse qu'une inhibition sélective des activités enzymatiques DNMT serait susceptible de normaliser la fonction des interneurons GABAergiques. Parmi les mécanismes de régulation par méthylation de l'ADN de l'expression des gènes figure la possibilité pour les facteurs de transcription d'accéder à leur cible de reconnaissance de l'ADN. Dans ce contexte, la découverte de mécanismes pharmacologiques susceptibles d'activer la déméthylation cérébrale pourrait apporter des traitements antipsychotiques plus efficaces [49, 50]. A l'issue de ces travaux, un «traitement neuroleptique épigénétique» pourrait ouvrir une approche thérapeutique de la schizophrénie selon laquelle les agents actifs sur les récepteurs membranaires dopaminergiques et autres feraient place à d'autres agissant sur le remodelage de la chromatine, dans la mesure où l'hyperméthylation de l'ADN agit en partie à l'origine de

- 5 Jablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol.* 2009;84(2):131–76.
- 6 Turner BM. Cellular memory and the histone code. *Cell.* 2002;111(3):285–91.
- 7 Gavin DP, Sharma RP. Histone modifications, DNA methylation, and schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(6):882–8.
- 8 Marks PA, Richon VM, Rifkind RA. Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(15):1210–6.
- 9 Abdolmaleky HM, Smith CL, Faraone SV, Shafa R, Stone W, Glatt SJ, et al. Methyloomics in psychiatry: Modulation of gene-environment interactions may be through DNA methylation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127B(1):51–9.
- 10 Takai D, Jones PA. Comprehensive analysis of CpG islands in human chromosomes 21 and 22. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(6):3740–5.
- 11 Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):760–9.
- 12 Arai JA, Li S, Hartley DM, Feig LA. Transgenerational rescue of a genetic defect in long-term potentiation and memory formation by juvenile enrichment. *J Neurosci.* 2009;29(5):1496–502.
- 13 Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Graff J, Linder N, Michalon A, et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry.* 2010;68(5):408–15.
- 14 Kolb B, Gibb R. Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(4):265–76.
- 15 Toyokawa S, Uddin M, Koenen KC, Galea S. How does the social environment “get into the mind”? Epigenetics at the intersection of social and psychiatric epidemiology. *Soc Sci Med.* 2012;74(1):67–74.
- 16 Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, Takei S, Yamawaki S. Epigenetic regulation of BDNF gene in response to stress. *Psychiatry Investig.* 2010;7(4):251–6.
- 17 Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry.* 2011;1(e59).
- 18 Kato T. Epigenomics in psychiatry. *Neuropsychobiology.* 2009;60(1):2–4.
- 19 Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33(Suppl):245–54.
- 20 Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet.* 2000;97(1):12–7.
- 21 Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol Psychiatry.* 2000;5(6):654–63, 571.
- 22 Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(11):1061–9.
- 23 Abdolmaleky HM, Cheng KH, Russo A, Smith CL, Faraone SV, Wilcox M, et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005;134B(1):60–6.
- 24 Dracheva S, Elhakem SL, McGurk SR, Davis KL, Haroutunian V. GAD67 and GAD65 mRNA and protein expression in cerebrocortical regions of elderly patients with schizophrenia. *J Neurosci Res.* 2004;76(4):581–92.
- 25 Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008;34(5):944–61.
- 26 Grayson DR, Chen Y, Costa E, Dong E, Guidotti A, Kundakovic M, et al. The human reelin gene: transcription factors (+), repressors (-) and the methylation switch (+/-) in schizophrenia. *Pharmacol Ther.* 2006;111(1):272–86.
- 27 Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(3):237–45.
- 28 Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2006;15(21):3132–45.
- 29 Hartfuss E, Forster E, Bock HH, Hack MA, Leprince P, Luque JM, et al. Reelin signaling directly affects radial glia morphology and biochemical maturation. *Development.* 2003;130(19):4597–609.
- 30 Tissir F, Goffinet AM. Reelin and brain development. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(6):496–505.
- 31 Niu S, Renfro A, Quattrocchi CC, Sheldon M, D’Arcangelo G. Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 pathway. *Neuron.* 2004;41(1):71–84.
- 32 Beffert U, Weeber EJ, Durudas A, Qiu S, Masiulis I, Sweatt JD, et al. Modulation of synaptic plasticity and memory by Reelin involves differential splicing of the lipoprotein receptor Apoer2. *Neuron.* 2005;47(4):567–79.
- 33 Chen Y, Sharma RP, Costa RH, Costa E, Grayson DR. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res.* 2002;30(13):2930–9.
- 34 Rosoklija G, Toomayan G, Ellis SP, Keilp J, Mann JJ, Latov N, et al. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(4):349–56.
- 35 Costa E, Grayson DR, Guidotti A. Epigenetic downregulation of GABAergic function in schizophrenia: potential for pharmacological intervention? *Mol Interv.* 2003;3(4):220–9.
- 36 Mimics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron.* 2000;28(1):53–67.
- 37 Knable MB, Barci BM, Bartko JJ, Webster MJ, Torrey EF. Molecular abnormalities in the major psychiatric illnesses: Classification and Regression Tree (CRT) analysis of post-mortem prefrontal markers. *Mol Psychiatry.* 2002;7(4):392–404.
- 38 Rao SG, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABA(A) blockade of prefrontal cortical neurons engaged by working memory. *J Neurosci.* 2000;20(1):485–94.
- 39 Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6(4):312–24.
- 40 Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(1):141–65.
- 41 Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci.* 2008;31(5):234–42.
- 42 Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNAmethyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(6):2152–7.
- 43 Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790(9):869–77.
- 44 Fan G, Hutnick L. Methyl-CpG binding proteins in the nervous system. *Cell Res* 2005;15(4):255–61.
- 45 Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(24):10164–9.
- 46 Chen Y, Kundakovic M, Agis-Balboa RC, Pinna G, Grayson DR. Induction of the reelin promoter by retinoic acid is mediated by Sp1. *J Neurochem.* 2007;103(2):650–65.
- 47 Kundakovic M, Chen Y, Guidotti A, Grayson DR. The reelin and GAD67 promoters are activated by epigenetic drugs that facilitate the disruption of local repressor complexes. *Mol Pharmacol.* 2009;75(2):342–54.
- 48 Dong E, Nelson M, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethyla-

