

SPECIAL ARTICLE

J Korean  
Neuropsychiatr Assoc  
2019;58(1):12-17  
Print ISSN 1015-4817  
Online ISSN 2289-0963  
www.jknpa.org

Received January 23, 2019  
Revised January 27, 2019  
Accepted January 28, 2019

Address for correspondence  
Se Hyun Kim, MD, PhD  
Department of Psychiatry,  
Seoul National University Hospital,  
101 Deahak-ro, Jongno-gu,  
Seoul 03080, Korea  
Tel +82-2-2072-4833  
Fax +82-2-744-7241  
E-mail sh3491@snu.ac.kr

## 항정신병약물의 생물학적 기전 최신 지견

서울대학교병원 정신건강의학과

김 세 현

### New Insights into the Molecular and Cellular Mechanism of Antipsychotics

Se Hyun Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

The serendipitous discovery of drugs with antipsychotic action has provided a clue to understanding the pathogenesis of psychotic disorders and to develop so called 'antipsychotics' drugs. From the 'dopamine hypothesis' to current molecular psychiatry findings, researchers have endeavored to improve the understanding of the mechanism of action of antipsychotic drugs. Signaling molecules were examined as novel intracellular targets of antipsychotic action. The findings regarding the effects of antipsychotics on inflammation, metabolism, and cellular fate have helped conceptualize the biological action of antipsychotics. This review summarizes the current knowledge of the molecular psychiatry findings regarding the action mechanisms of antipsychotics. The accumulation of research findings will lead to a better understanding of the pathogenesis of schizophrenia and its treatment mechanism.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58(1):12-17

KEY WORDS Antipsychotics · Psychopharmacology · Signal transduction.

## 서 론

클로르프로마진의 흥분, 환각, 망상 등에 대한 진정 효과가 알려지고 정신병적 장애의 치료에 도입된 후, 정신의학자들은 그 작용 기전을 탐색하여 정신병의 생물학적 치료법을 개발하고자 하였다. 후속 연구를 통해 '항정신병약물'이라는 일련의 약제들이 도파민 수용체에 결합하여 길항작용을 유발한다는 것이 알려졌다.<sup>1,2)</sup> 일례로, 1984년 Science 저널에 조현병 환자의 정신병적 증상 심각도와 혈장의 도파민 대사체인 호모바닐산(homovanilic acid)의 유의한 양의 상관성이 보고되었다. 해당 논문에서 정신병적 증상이 심각한 상태에서 혈장 호모바닐산의 높은 수준이 확인되었으며, 플루페나진(fluphenazine)을 복용한 후 정신병 증상 심각도와 혈장 호모바닐산은 감소는 상호 비례하였다.<sup>3)</sup> 이와 같은 일련의 연구 결과들은 '조현병-도파민 신경전달체계 활성화', '항정신병약물-도파민 수용체 길항'이라는 기본 개념 틀을 제시하였으며, 조현병으로 대표되는 정신병적 장애의 병인 및 치료 기전 규명에 낙관적 분위기를 제공하였다. 그러나 이와 같은 낙관론은 오래 지속되지 못하였으며, 정신병 치료와 그 기전 발굴의 어려움은 현재까지 이어지고 있다.<sup>2,4)</sup>

현재 전 세계적으로 1세대 정형, 2세대 비정형 항정신병약물을 포함하여 50개 이상의 항정신병약물이 존재한다. 항정신병약물들은 정도의 차이는 있으나 도파민 수용체, 특히 D2 수용체에 대한 길항작용을 지니며, 그 밖의 다른 신경전달물질 수용체에 대한 작용을 동반한다. 현존하는 항정신병약물의 치료 효능은 모두 비슷한 수준으로 알려져 있으나, 클로자핀(clozapine)은 다른 약제들에 비해 우월한 치료 효능을 지니고 있으며 치료 저항성(treatment resistant) 환자에 처방된다.<sup>5,6)</sup> 클로자핀 화합물은 1950년대에 개발되었으며 1970년대에 임상에 도입되기 시작하였으나, 무과립구혈증 발생으로 시장에서 철수되었다. 그러나 클로자핀의 우월한 치료 효과는 혈액 모니터링 시스템의 도입과 함께 1990년대 클로자핀의 임상 재도입으로 이어지게 되었다.<sup>7,8)</sup> 항정신병약물 신약 개발의 활성화로 1990년대 이후 다양한 2세대 항정신병약물을 임상에서 사용할 수 있게 되었다. 해당 약제들은 1차 정형 항정신병약물에 비해 추체외로 증상이나 불쾌감 등이 상당히 감소되었으며, 다양한 증상군에 부가적 치료 효과를 지닌 것으로 확인되었다. 그러나 클로자핀의 치료 효과를 뛰어넘는 약제는 아직 도입되지 못하였다. 클로자핀의 작용 기전 발굴을 통해 더 나은 치료제를 개발하고자 하는 시

도가 지속되고 있으나, 차별적 치료 효과의 기전을 아직 이해하지 못하고 있다.<sup>9)</sup>

신경전달물질 수용체에 대한 작용에 있어서 클로자핀은 현존하는 항정신병약물 중에 도파민 D2 수용체에 대한 결합능이 상당히 낮은 편이며, 다양한 신경전달물질 수용체에 작용하는 약제의 하나이다(multi-acting receptor targeted antipsychotic). 이는 도파민 수용체 길항작용에 기반한 치료 기전의 제한점을 시사하는 대표적 근거의 하나이다. 다양한 2세대 비정형 항정신병약물의 경우 수용체 작용 수준에서 도파민 D2 수용체 길항 작용을 넘어서 다양한 수용체에 대한 작용을 지닌다. 도파민 수용체 외에 세로토닌 수용체의 중요성이 강조되기도 하였다.<sup>10,11)</sup> 항정신병약물 신약들은 새로운 수용체 표적 체계를 기반으로 확장되어 왔다. 그러나 신경전달물질 수용체를 기반으로 한 항정신병약물 신약 개발의 둔화가 이어지고 있는 상황이다. 최근 대사성 글루타메이트 수용체(metabotropic glutamate receptor) 및 알파-7 니코틴성 아세틸콜린 수용체(alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor)를 표적으로 한 새로운 항정신병약물 개발 노력이 실패하였다.<sup>12)</sup> 수용체 기반 항정신병약물 기전 연구 및 신약 개발이 완성 단계에 이르렀다고 할 수는 없으며, 새로운 화합물의 도입 가능성은 아직 남아있기는 하다. 특정 소수의 수용체 표적이 아닌, 글루타메이트, 세로토닌, 히스타민, 아세틸콜린 수용체들에 대한 다중 작용을 지닌 화합물들의 항정신병약물로서의 가능성이 연구되고 있다.<sup>13)</sup> 그러나 새로운 패러다임의 신약 개발이 필요한 상황으로 인식되고 있으며, 이를 위해 기존 항정신병약물의 기전에 대한 더 깊은 수준의 이해가 필요하다.

## 항정신병약물의 수용체 작용 후 세포 내 신호전달계 연구 현황 및 의의

수용체를 표적으로한 약제는 리간드-수용체 결합 후 세포 내 신호전달계 및 유전자 발현의 변화를 유발하며, 이는 해당 약제의 생물학적 효과의 근간이 된다. G 단백질 수용체에 해당하는 신경전달물질 수용체에 대한 항정신병약물의 결합은 이차 전령계 신호전달(second messenger system signal transduction)의 활성화 및 상호작용의 변화를 유발한다. 분자생물학의 발달을 통해 단백질 신호전달계의 기능 및 작동 방식에 대한 이해가 증진되었으며, 이를 기반으로 항정신병약물 치료 후 세포 및 동물 뇌에서의 변화에 대한 분석이 이루어졌다.

오랫동안 항정신병약물의 신호전달분자에 대한 영향이 분석되었다. 전통적으로, 항정신병약물의 cyclic adenosine mo-

nophosphate(이하 cAMP), protein kinase A(이하 PKA), protein kinase B(PKB, Akt), glycogen synthase kinase 3(이하 GSK3), mitogen-activated protein kinase pathway 등에 대한 영향이 알려졌으며, 항정신병약물의 종류, 용량, 뇌부위별 차별적 작용에 대해서 다양한 연구 결과가 발표되었다.<sup>14)</sup> 다양한 분자 체계에 대한 연구 과정에서 dopamine, cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDa<sup>15-17)</sup>이나  $\beta$ -arrestin<sup>18,19)</sup>과 같이 신호전달계 허브에 해당하는 분자들의 중심적 역할이 보고되기도 하였다. 신호전달계 분자에 대한 영향 분석 결과는 표적 분자 활성화 조절 물질의 새로운 항정신병약제로서의 가능성에 대한 연구로 이어지기도 하였다. cAMP-PKA의 활성화 조절에 관여하는 phosphodiesterase 4 억제제 또는 GSK-3 $\beta$  억제제의 항정신병약물로서의 가능성이 시험되기도 하였다.<sup>20-23)</sup>

항정신병약물의 신호전달계 작용 연구 결과는 새로운 작용 표적으로 활용되었다. 그러나 다른 한편, 세부적 표적으로서의 가치를 넘어서 신호전달계에 대한 연구 결과는 항정신병약물 작용의 생물학적 방향성의 실마리를 제공해 줄 수 있다. 약물 분류로서 항암제와 항염증제를 예로 들자면, 암 세포는 공통적으로 이상 증식과 상피간엽이행(Epithelial-Mesenchymal Transition)의 속성을 지니며, 항암제는 이에 대한 억제능을 공통적으로 지닌다. 항염증제는 염증 분자계의 특정 표적에 대한 작용을 통해 '염증 반응 억제'의 공통적 속성을 지닌다. 항정신병약물은 표현형 증상에 기반한 분류이며, 이는 생물학적 작용의 속성을 내포하지 않는다. 항정신병약물의 분자작용 기전에 기반한 생물학적 작용에 대한 이해는 항정신병 약물의 생물학적 의의 파악, 더 나아가 조현병에 대한 이해를 증진시키는 도구가 될 것이다. 이를 위해 아래에서는 항정신병약물의 세포 운명, 염증, 대사, 후성유전학 분야에 대한 연구 결과에 대해 살펴보고 그 의미에 대해서 고찰해 보겠다.

## 항정신병약물의 세포 운명에 대한 영향

항우울제 및 전기경련치료(electroconvulsive therapy)는 동물 뇌에서 신경세포신생(neurogenesis)을 유발하는 것으로 잘 알려져 있다. 해당 작용이 치료 효과에 얼마나 관여하는지에 대해서는 논란이 있으나, 항우울 치료의 신경세포 신생 및 보호능에 대해서는 많은 연구들을 통해 공통적인 합의가 이루어진 편이다.<sup>24)</sup> 항정신병약물의 경우 세포 운명에 대한 작용에 있어서 다양한 연구 결과가 혼재되어 있다. 항정신병약물의 신경세포 손상에 대한 보호작용 내지 신경세포신생(neurogenesis) 작용이 알려지기도 하였으나, 항정신

병약물 장기 복용에 의한 신경세포 사멸 및 신경독성 증가가 보고되기도 하였다.<sup>25-27)</sup> 항정신병약물의 세포 운명에 대한 연구 결과는 약물의 종류, 용량, 기간 등에 따라 차이를 보일 수 있어, 연구 가설에 따른 실험 조건 선택에 의존되는 바가 크다고 할 수 있다.

다른 한편, 실험 조건에 따른 차이를 넘어서 항정신병약물의 세포 운명에 대한 작용이 약물 자체의 작용 보다는 작용점의 조건에 영향을 받는 것일 수도 있다. 예를 들어, 페노티아진(phenothiazine) 화합물계의 항정신병약물의 암세포 증식 억제제는 잘 알려졌으며, 클로자핀을 포함한 비정형 항정신병약물의 암세포 증식 억제능에 대한 연구 결과 역시 점진적으로 보고되고 있다.<sup>28-31)</sup> 암줄기세포 억제를 위한 효과적 화합물로서 치오리다진(thioridazine)이 선별되기도 하였다.<sup>32)</sup> 즉, 세포주기(cell cycle)의 과활성화를 보이고 있는 암세포에 대해서는 항정신병약물이 증식을 억제한다. 그러나 뉴런은 분화가 마무리되어 세포주기의 회전이 정지되고 증식능이 소실된 세포이다.<sup>33)</sup> 설치류 뇌로부터 추출한 신경세포 체외 실험의 경우, 항정신병약물은 활성산소, 염증, 글루타메이트 등에 의한 신경세포 사멸을 감소시키는 보호 작용을 보인다.<sup>25)</sup> 즉, 증식성 세포와 분화가 완료된 신경세포에 대한 항정신병약물의 작용은 서로 다르다. 생체 동물 조직은 다양한 세포주가 혼재되어 있어, 그 결과의 복잡성이 가중될 수 있다.

자가포식(autophagy)은 자가포식소체(autophagosome) 생성을 통해 세포 내 구성성분을 제거하는 기전이다. 전통적으로 세포사멸 과정의 하나로 여겨졌으나, 점진적으로 세포 보호 작용 기전으로 주목을 받고 있다. 파킨슨, 알츠하이머, 헌팅턴병 등 신경퇴행성 질환에서 자가포식 체계의 이상은 잘 알려졌으며, 자가포식 과정의 활성화를 통한 신경세포 보호 및 치료 기전 활성화가 활발히 보고되고 있다.<sup>34)</sup> 조현병 뇌에서 자가포식 과정의 이상 가능성이 보고되었으며, 자가포식 활성화를 통한 조현병 치료 작용 가능성 역시 보고되었다.<sup>35-37)</sup> 항정신병약물에 의한 자가포식 활성화는 주로 세포주 연구를 통해 보고되어 왔다. 할로페리돌, 클로르프로마진, 치오리다진, 클로자핀 등은 다양한 세포에서 자가포식을 활성화시키며, 암세포에 대한 작용에 있어서는 주로 세포사멸의 활성화와 연계되어 있다.<sup>38-40)</sup> 최근 본 연구진은 클로자핀에 의한 흰쥐 뇌 전두엽에서 자가포식 활성화<sup>41)</sup> 및 알츠하이머 동물모델에서의 아밀로이드 베타 단백질의 감소 유발<sup>42)</sup>을 보고하였다. 즉, 항정신병약물의 자가포식 기전을 통한 뇌 신경세포 보호 작용의 가능성이 시사된다.

## 항정신병약물의 염증 및 대사계에 대한 영향

조현병 환자 혈장 사이토카인(cytokine) 분석 결과에 의하면, 조현병 환자에서 염증 유발성 변화가 확인되며, 항정신병약물 치료는 interleukin(이하 IL)-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ 와 같은 염증 유발성인자는 감소시키고 sIL-1RA, sIL-2R, IL-10과 같은 항염증성인자는 증가를 유발하는 것으로 보인다.<sup>43)</sup> 즉, 항정신병약물에 의한 항염증 작용의 가능성이 시사된다. 다른 한편, celecoxib, minocycline, erythropoietin, infliximab과 같은 항염증제의 항정신병 작용 가능성이 연구되기도 하였다.<sup>44)</sup> 항우울제에 의한 항염증작용 만큼 연구 결과들이 명확치는 않지만, 지금까지의 동물, 세포주 연구 역시 항정신병약물이 항염증 작용을 유발하는 것으로 보인다. 최근 본 연구진은 라이포폴리사카라이드에 의해 유발된 미세아교세포(microglia)의 활성화를 클로자핀이 toll-like receptor 4/nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells 신호전달계를 통해 억제함을 보고하였다.<sup>45)</sup>

비만, 당뇨 등의 대사질환에서 염증계는 중요 역할을 한다.<sup>46)</sup> 항정신병약물에 의한 대사 부작용 발생에 있어서 염증계 관련성이 시사되고 있다. 항정신병약물에 의한 항염증성 사이토카인의 변화가 렙틴, 그렐린 등 아디포카인의 변화를 유발하여 식욕, 포만 증추에 잘못된 배고픔 신호를 작동시켜 대사부작용 유발의 시발점이 된다는 것으로 가설적으로 제안되기도 하였다.<sup>47)</sup> 최근 올란자핀이 macrophage migration inhibitory factor의 발현 증가를 통해 중추성 AMP-activated protein kinase(이하 AMPK)의 활성화 및 식욕 증진을 유발한다는 보고가 있었다.<sup>48)</sup>

염증계에 대한 작용 외에도 항정신병약물의 직접적 대사 조절 신호전달계에 대한 영향 보고가 이어지고 있다. AMPK는 세포 내 대사 조절의 중추적 역할을 담당하는 인산화 효소로서, 당뇨, 비만의 주요 치료 표적이다. 클로자핀은 시상하부 히스타민 수용체 작용을 통해 AMPK 활성화를 유발하며, 체중 증가와의 관련성이 보고되었다.<sup>49)</sup> 본 연구진은 클로자핀의 AMPK 활성화를 통한 지질대사 조절<sup>50)</sup> 및 자가포식 활성화<sup>41)</sup>에 대해서 보고하였다. 비정형 항정신병약물의 Akt/GSK-3 $\beta$ , 인슐린 신호전달계, protein kinase C 등의 영향과 관련된 보고가 이어지고 있다. 이와 같은 연구는 항정신병약물 대사 부작용의 분자 기전을 밝히는 것을 넘어서, 치료 작용과의 연계를 추구하는 방향으로 이어지고 있다.<sup>51)</sup> 즉, 항정신병약물의 대사 부작용은 치료 기전과 별도의 기전을 통해 이루어지는 것이 아니라, 공통 경로를 통해 치료와 부작용의 양방향성 변화를 유발할 수 있다는 것이다.



## 항정신병약물의 후성유전학 기전에 대한 영향

항정신병약물의 히스톤 단백질, DNA 메틸화, 마이크로 RNA 조절 등을 포함한 후성유전학(epigenetics) 기전에 대한 영향이 알려지고 있다. 히스톤 단백질은 크로마틴 구성성분으로 인산화, 아세틸화, 유비퀴틴화 등의 변형을 통해 크로마틴의 개폐 구조 리모델링을 통해 DNA의 전사를 조절한다. 히스톤 단백질의 아세틸화는 일반적으로 크로마틴의 열린 상태(euchromatin)를 유발한다. 발프로익산(valproic acid)은 대표적인 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase, 이하 HDAC) 억제제로서 히스톤 아세틸화를 증가시킨다. 항정신병약물과 발프로익산 병용 투여 시 치료 효과 증진은 발프로익산에 의한 크로마틴 리모델링과 연관되어 있음이 시사되었다.<sup>52)</sup> 그 밖에도 HDAC 억제제가 항정신병약물 작용에 중요한 부분임이 알려지고 있다. HDAC 억제제들의 항정신병약물 작용 기전으로서의 가능성이 보고되고 있다.<sup>53)</sup> 클로자핀의 작용 기전에 있어서도 HDAC2 매개성 대사성 글루타메이트 수용체2(mGluR2) 발현 저하의 관련성이 보고되었다.<sup>54)</sup> 이어서 HDAC2를 표적으로 한 항정신병 작용 기전 연구 보고가 이어지고 있다.<sup>55,56)</sup>

DNA 전사 조절 프로모터 부위의 CG 염기서열 반복 부위에 대한 메틸화는 해당 유전자의 전사 억제를 유발한다. 항정신병약물은 다양한 유전자의 탈메틸화를 통해 유전자 발현 변화에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다.<sup>57)</sup> 특히 조현병에서 기능이 저하된 gamma-Aminobutyric acid(GABA) 시스템 관련 유전자들의 탈메틸화를 통해 치료 효과에 기여하는 것으로 알려졌다.<sup>58-60)</sup> 본 연구진은 할로페리돌이탈인산화 효소의 하나인 dual specificity phosphatase 6(DUSP6) 유전자 프로모터 탈메틸화 및 전사 증가를 유발하여 암세포 증식을 억제함을 보고하기도 하였다.<sup>61)</sup> 마이크로 RNA는 유전자 전사 이후의 발현 조절 기능을 한다. 항정신병약물에 의한 다양한 마이크로 RNA 발현 변화 및 유전자 발현 조절능에 대한 발표가 이어지고 있다.<sup>62,63)</sup> 그러나 아직은 항정신병약물에 의한 마이크로 RNA 발현 목록의 증가 수준에 머무르고 있으며, 전반적인 변화 방향의 공통적 부분의 발견은 미약한 현실이다.

항정신병약물은 후성유전학 기전을 통해 유전자 발현 변화에 있어서 '유연성(flexibility)'을 증대시키는 방향으로 작용하는 것으로 보인다. 히스톤 아세틸화 및 DNA 탈메틸화의 증가는 유전자 발현의 유연성을 증대시키며, 마이크로 RNA 발현 변화를 통해 유전자 전사 후 새로운 수정을 가할 수 있는 여지를 유발한다. 이는 조현병 환자의 유전적 이상에 대한 후성유전적 교정 기구로서 항정신병약물의 작용을

시사하는 바이다.

## 결론

도파민으로 시작된 신경전달물질 체계에 대한 작용 기전 연구 결과는 항정신병약물의 비약적 발전을 일구는 계기가 되었으나, 한계 상황에 도달한 것이 현실이다. 항정신병약물의 생물학적 기능의 방향성 본체에 대한 이해가 필요한 시점이다.

분자생물학 및 신경과학의 발달과 함께 항정신병약물의 작용 기전에 대한 더 깊은 탐색들이 이어지면서, 항정신병약물 작용 기전 이해를 위한 힌트들이 제시되고 있다. 항정신병약물은 수용체를 넘어선 세포 내 신호전달계 분자에 대한 영향을 통해 용량, 지속기간, 작용 부위에 따른 다양한 변화를 유발하며, 이를 통해 항정신병작용 효과와 동반하여 염증 및 대사 조절 체계 등에 대한 효과를 함께 유발하는 것으로 보인다. 항정신병약물은 작용 부위의 조건에 따른 차별적 효과를 유발하는 것으로 보인다. 암세포와 같은 증식성 세포에 대한 사멸 증진과 함께 증식 및 분화가 정지된 신경세포에 대해서는 사멸 억제를 유발하는 양방향성 효과를 유발하며, 항정신병약물의 자가포식계 활성화 역시 증식성 세포 사멸과 뇌신경계세포에 대한 보호작용 증진에 관련되어 있는 것으로 보인다. 다른 한편, 항정신병약물은 후성유전학 기전을 통해 분자생물학의 중심 원리인 전사-번역으로 이어지는 과정과는 별도 수준에서 유전자 발현을 조절한다.

항정신병약물은 수용체 결합을 시작으로 하여 세포 내 신호전달계 및 유전자 발현 조절 과정을 통해, 신경발달학적 이상이 가해진 조현병 환자의 뇌에 가소성(plasticity)과 유연성(flexibility)을 증진시킨다. 이를 위해 항정신병약물은 분자생물학적으로 억제와 활성화, 증식과 사멸, 생성과 소멸의 복합적 작용을 유발하는 것으로 보인다. 항정신병약물 작용 기전의 발굴은 그 표적 질환인 조현병의 병태생리의 이해에 필수적인 방법이다. 지속적인 연구 결과의 축적이 이어지며 조현병의 발병과 치료 기전에 더 많은 이해가 이어지기를 기대한다.

**중심 단어 :** 항정신병약물 · 정신약물학 · 신호전달계.

## Acknowledgments

본 논문은 한국연구재단의 이공학개인지초연구지원사업 연구비 지원(2017M3A9F1031220)에 의하여 이루어짐.

## Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963;20:140-144.
- 2) Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-1486.
- 3) Pickar D, Labarca R, Linnoila M, Roy A, Hommer D, Everett D, et al. Neuroleptic-induced decrease in plasma homovanillic acid and antipsychotic activity in schizophrenic patients. *Science* 1984;225:954-957.
- 4) Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8:223-226.
- 5) Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:553-564.
- 6) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382:951-962.
- 7) Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry* 2007;18:39-60.
- 8) Hippus H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 12:22-23.
- 9) Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a model for antipsychotic development. *Neurotherapeutics* 2017;14:750-761.
- 10) Amato D. Serotonin in antipsychotic drugs action. *Behav Brain Res* 2015;277:125-135.
- 11) Meltzer HY. Serotonergic mechanisms as targets for existing and novel antipsychotics. *Handb Exp Pharmacol* 2012;87:124.
- 12) Forray C, Buller R. Challenges and opportunities for the development of new antipsychotic drugs. *Biochem Pharmacol* 2017;143:10-24.
- 13) Kondej M, Stepnicki P, Kaczor AA. Multi-target approach for drug discovery against schizophrenia. *Int J Mol Sci* 2018;19:E3105.
- 14) Molteni R, Calabrese F, Racagni G, Fumagalli F, Riva MA. Antipsychotic drug actions on gene modulation and signaling mechanisms. *Pharmacol Ther* 2009;124:74-85.
- 15) Bateup HS, Svenningsson P, Kuroiwa M, Gong S, Nishi A, Heintz N, et al. Cell type-specific regulation of DARPP-32 phosphorylation by psychostimulant and antipsychotic drugs. *Nat Neurosci* 2008;11:932-939.
- 16) Fienberg AA, Hiroi N, Mermelstein PG, Song W, Snyder GL, Nishi A, et al. DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science* 1998;281:838-842.
- 17) Wang H, Farhan M, Xu J, Lazarovici P, Zheng W. The involvement of DARPP-32 in the pathophysiology of schizophrenia. *Oncotarget* 2017;8:53791-53803.
- 18) Masri B, Salahpour A, Didriksen M, Ghisi V, Beaulieu JM, Gainetdinov RR, et al. Antagonism of dopamine D2 receptor/beta-arrestin 2 interaction is a common property of clinically effective antipsychotics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13656-13661.
- 19) Urs NM, Gee SM, Pack TF, McCorvy JD, Evron T, Snyder JC, et al. Distinct cortical and striatal actions of a  $\beta$ -arrestin-biased dopamine D2 receptor ligand reveal unique antipsychotic-like properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E8178-E8186.
- 20) Halene TB, Siegel SJ. Antipsychotic-like properties of phosphodiesterase 4 inhibitors: evaluation of 4-(3-butoxy-4-methoxybenzyl)-2-imidazolidinone (RO-20-1724) with auditory event-related potentials and prepulse inhibition of startle. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;326:230-239.
- 21) Lipina TV, Palomo V, Gil C, Martinez A, Roder JC. Dual inhibitor of PDE7 and GSK-3-VP1.15 acts as antipsychotic and cognitive enhancer in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* 2013;64:205-214.
- 22) Pandey MK, DeGrado TR. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3)-targeted therapy and imaging. *Theranostics* 2016;6:571-593.
- 23) Wiescholleck V, Manahan-Vaughan D. PDE4 inhibition enhances hippocampal synaptic plasticity in vivo and rescues MK801-induced impairment of long-term potentiation and object recognition memory in an animal model of psychosis. *Transl Psychiatry* 2012;2:e89.
- 24) Hanson ND, Owens MJ, Nemeroff CB. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:2589-2602.
- 25) Kusumi I, Boku S, Takahashi Y. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: from the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:243-258.
- 26) Nandra KS, Agius M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. *Psychiatr Danub* 2012;24 Suppl 1:S95-S99.
- 27) Gassó P, Mas S, Molina O, Bernardo M, Lafuente A, Parellada E. Neurotoxic/neuroprotective activity of haloperidol, risperidone and paliperidone in neuroblastoma cells. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;36:71-77.
- 28) Dakir EH, Pickard A, Srivastava K, McCrudden CM, Gross SR, Lloyd S, et al. The anti-psychotic drug pimozide is a novel chemotherapeutic for breast cancer. *Oncotarget* 2018;9:34889-34910.
- 29) Roney MSI, Park SK. Antipsychotic dopamine receptor antagonists, cancer, and cancer stem cells. *Arch Pharm Res* 2018;41:384-408.
- 30) Wu CH, Bai LY, Tsai MH, Chu PC, Chiu CF, Chen MY, et al. Pharmacological exploitation of the phenothiazine antipsychotics to develop novel antitumor agents-a drug repurposing strategy. *Sci Rep* 2016;6:27540.
- 31) Zhang W, Zhang C, Liu F, Mao Y, Xu W, Fan T, et al. Antiproliferative activities of the second-generation antipsychotic drug sertindole against breast cancers with a potential application for treatment of breast-to-brain metastases. *Sci Rep* 2018;8:15753.
- 32) Sachlos E, Risueño RM, Laronde S, Shapovalova Z, Lee JH, Russell J, et al. Identification of drugs including a dopamine receptor antagonist that selectively target cancer stem cells. *Cell* 2012;149:1284-1297.
- 33) Frade JM, Ovejero-Benito MC. Neuronal cell cycle: the neuron itself and its circumstances. *Cell Cycle* 2015;14:712-720.
- 34) Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med* 2013;19:983-997.
- 35) Merenlender-Wagner A, Malishkevich A, Shemer Z, Udawela M, Gibbons A, Scarr E, et al. Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015;20:126-132.
- 36) Merenlender-Wagner A, Shemer Z, Touloumi O, Lagoudaki R, Giladi E, Andrieux A, et al. New horizons in schizophrenia treatment: autophagy protection is coupled with behavioral improvements in a mouse model of schizophrenia. *Autophagy* 2014;10:2324-2332.
- 37) Schneider JL, Miller AM, Woesner ME. Autophagy and schizophrenia: a closer look at how dysregulation of neuronal cell homeostasis influences the pathogenesis of schizophrenia. *Einstein J Biol Med* 2016;31:34-39.
- 38) Ranjan A, Srivastava SK. Penfluridol suppresses pancreatic tumor growth by autophagy-mediated apoptosis. *Sci Rep* 2016;6:26165.
- 39) Shin SY, Lee KS, Choi YK, Lim HJ, Lee HG, Lim Y, et al. The antipsychotic agent chlorpromazine induces autophagic cell death by inhibiting the Akt/mTOR pathway in human U-87MG glioma cells. *Carcinogenesis* 2013;34:2080-2089.
- 40) Yin YC, Lin CC, Chen TT, Chen JY, Tsai HJ, Wang CY, et al. Clozapine induces autophagic cell death in non-small cell lung cancer cells. *Cell Physiol Biochem* 2015;35:945-956.
- 41) Kim SH, Park S, Yu HS, Ko KH, Park HG, Kim YS. The antipsychotic agent clozapine induces autophagy via the AMPK-ULK1-Beclin1 signaling pathway in the rat frontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;81:96-104.
- 42) Choi Y, Jeong HJ, Liu QF, Oh ST, Koo BS, Kim Y, et al. Clozapine improves memory impairment and reduces A $\beta$  level in the Tg-AP-

- Psw/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2017;54:450-460.
- 43) Tourjman V, Kouassi É, Koué MÈ, Rocchetti M, Fortin-Fournier S, Fusar-Poli P, et al. Antipsychotics' effects on blood levels of cytokines in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2013;151:43-47.
- 44) Müller N, Myint AM, Krause D, Weidinger E, Schwarz MJ. Anti-inflammatory treatment in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:146-153.
- 45) Jeon S, Kim SH, Shin SY, Lee YH. Clozapine reduces Toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B-mediated inflammatory responses through inhibition of calcium/calmodulin-dependent Akt activation in microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018;81:477-487.
- 46) Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25:4-7.
- 47) Fonseca TM, Müller DJ, Kennedy SH. Inflammatory cytokines and antipsychotic-induced weight gain: review and clinical implications. *Mol Neuropsychiatry* 2016;2:1-14.
- 48) Cui D, Peng Y, Zhang C, Li Z, Su Y, Qi Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates metabolic dysfunction induced by atypical antipsychotic therapy. *J Clin Invest* 2018;128:4997-5007.
- 49) Kim SF, Huang AS, Snowman AM, Teuscher C, Snyder SH. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:3456-3459.
- 50) Kim MK, Kim SH, Yu HS, Park HG, Kang UG, Ahn YM, et al. The effect of clozapine on the AMPK-ACC-CPT1 pathway in the rat frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:907-917.
- 51) Girgis RR, Javitch JA, Lieberman JA. Antipsychotic drug mechanisms: links between therapeutic effects, metabolic side effects and the insulin signaling pathway. *Mol Psychiatry* 2008;13:918-929.
- 52) Guidotti A, Dong E, Kundakovic M, Satta R, Grayson DR, Costa E. Characterization of the action of antipsychotic subtypes on valproate-induced chromatin remodeling. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30:55-60.
- 53) Hyman SE. Target practice: HDAC inhibitors for schizophrenia. *Nat Neurosci* 2012;15:1180-1181.
- 54) Kurita M, Holloway T, Garcia-Bea A, Kozlenkov A, Friedman AK, Moreno JL, et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat Neurosci* 2012;15:1245-1254.
- 55) De la Fuente Revenga M, Ibi D, Saunders JM, Cuddy T, Ijaz MK, Tonneatti R, et al. HDAC2-dependent antipsychotic-like effects of chronic treatment with the HDAC Inhibitor SAHA in mice. *Neuroscience* 2018;388:102-117.
- 56) Ibi D, De la Fuente Revenga M, Kezunovic N, Muguruza C, Saunders JM, Gaitonde SA, et al. Antipsychotic-induced Hdac2 transcription via NF- $\kappa$ B leads to synaptic and cognitive side effects. *Nat Neurosci* 2017;20:1247-1259.
- 57) Swathy B, Banerjee M. Understanding epigenetics of schizophrenia in the backdrop of its antipsychotic drug therapy. *Epigenomics* 2017; 9:721-736.
- 58) Dong E, Grayson DR, Guidotti A, Costa E. Antipsychotic subtypes can be characterized by differences in their ability to modify GAB-Aergic promoter methylation. *Epigenomics* 2009;1:201-211.
- 59) Dong E, Nelson M, Grayson DR, Costa E, Guidotti A. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:13614-13619.
- 60) Guidotti A, Grayson DR. DNA methylation and demethylation as targets for antipsychotic therapy. *Dialogues Clin Neurosci* 2014;16: 419-429.
- 61) Kim SH, Lee HY, Yi H, Ahn YM, Kim YS. Haloperidol induces demethylation and expression of the dual specificity phosphatase 6 gene in MIA PaCa-2 human pancreatic cancer cells. *Life Sci* 2012;91: 1317-1322.
- 62) Luoni A, Riva MA. MicroRNAs and psychiatric disorders: from aetiology to treatment. *Pharmacol Ther* 2016;167:13-27.
- 63) Swathy B, Saradalekshmi KR, Nair IV, Nair C, Banerjee M. Pharmacoeconomic responses of antipsychotic drugs on pharmacogenes are likely to be modulated by miRNAs. *Epigenomics* 2017;9:811-821.