

Aus dem Charité Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Benjamin Franklin
Direktorin: Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dipl.-Psych. Isabella Heuser-Collier

Habilitationsschrift

Vitamin A bei Neuropsychiatrischen Erkrankungen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Psychiatrie und Psychotherapie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Julian Hellmann-Regen

geboren in Berlin

Eingereicht: August 2020

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Oliver Gruber, Heidelberg

2. Gutachter: Prof. Dr. Julia Stingl, Aachen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1. Einteilung, chemische Eigenschaften und Homöostase der Retinoide	4
1.2. Funktionen der Retinoide im ZNS	9
1.3. Retinoide und psychiatrische Erkrankungen	10
1.3.1. Retinoide und Depression.....	10
1.3.2. Retinoide und neurodegenerative Demenzen	13
1.3.3. Retinoide und Schizophrenie	13
1.4. Retinoidsignaling als (psycho-)pharmakologisches Target.....	14
1.5. Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung.....	16
2. Eigene Arbeiten	17
2.1. Publikation 1: Retinsäure als Target lokaler pharmakokinetischer Interaktionen	17
2.2. Publikation 2: Retinsäureabbau bei mikroglialer Aktivierung	26
2.3. Publikation 3: Lichtvermittelte biologische Effekte über Cis-/Trans-Isomerie der Retinsäure.....	34
2.4. Publikation 4: Minocyclin in der Dermatologie: Retinoiderge Effekte über lokale pharmakokinetische Interaktion?	45
2.5. Publikation 5: Evidenz für Beeinflussung lokalen Retinoidsignalings durch Minocyclin im ZNS.....	51
2.6. Publikation 6: Beeinflussung lokalen Retinoidsignalings durch Fluoxetin, einen CYP450-Inhibitor mit pleiotropen, neuroprotektiven Eigenschaften	61
3. Diskussion	73
3.1. Neuronaler CYP450-Metabolismus: Relevanz für Retinsäurehomöostase....	73
3.2. Retinsäure als Zeitgeber.....	74
3.3. Retinsäurehomöostase und Mikroglia	75
3.4. Retinoidsignaling über lokale pharmakokinetische Interaktionen	76
4. Zusammenfassung	79
5. Literaturverzeichnis	80
6. Danksagung	91
7. Erklärung	93

Abkürzungen

ADH	Alkoholdehydrogenasen
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
<i>at</i> -RA	<i>all-trans</i> -Retinsäure
CMT	chemisch modifiziertes Tetrazyklin
CRABP-II	Cellular retinol-binding protein II
CYP450	Cytochrom P450
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IUPAC-IUB	International Union of Pure and Applied Chemistry - International Union of Biochemistry
LPS	Lipopolysaccharide
LRAT	lecithin:retinol-Acyltransferase
RALDH	Retinaldehyd-Dehydrogenasen
RAMBA	Retinoic Acid Metabolism Blocking Agent
RAR	retinoic acid receptors
RARE	retinoic acid response element
RBP	retinol binding protein
Retinal	Retinaldehyd
ROR α , ROR β , ROR γ	Retinoic Acid Receptor (RAR)-related Orphan Receptor α , β , γ
RXR	retinoid-X-receptors
SDR	Short-Chain Dehydrogenase/Reductase
UCP-1	Uncoupling Protein 1
ZNS	Zentrales Nervensystems

Vitamin A bei Neuropsychiatrischen Erkrankungen

1. Einleitung

1.1. Einteilung, chemische Eigenschaften und Homöostase der Retinoide

Der Begriff des Retinoids geht auf die chemische Definition nach Sporn et al. zurück, nach welcher die chemische Grundstruktur eines Retinoids definiert wird (Sporn et al. 1976). Zu den Retinoiden gehören nach dieser Definition sämtliche natürliche und synthetische, biologisch aktive und nicht-aktive Derivate des Vitamin A. Mit Vitamin A wiederum werden nach der Definition der International Union of Pure and Applied Chemistry - International Union of Biochemistry (IUPAC-IUB) Substanzen bezeichnet, welche eine dem Retinol ähnliche biologische Aktivität aufweisen. Weitere Einteilungen erfolgen entsprechend der Rezeptoraffinität (Retinoide vs. Rexinoide) und der chemischen Struktur (bspw. azyklische vs. zyklische Retinoide) (Sporn and Roberts 1985).

Die Gruppe der natürlich vorkommenden Vitamin-A-Derivate umfasst die jeweils in unterschiedlichen Oxidationsstufen vorliegenden Carotine sowie Retinylester mit dem Beta-Carotin als dem wichtigsten Vertreter und direktem Vorläufer der Muttersubstanz aller Retinoide, dem *all-trans* Retinol. In weiteren Oxidationsstufen folgen das Retinaldehyd (Retinal) und die Retinsäure (Abb. 1). Sie teilen sich alle das gleiche chemische Grundgerüst. Hierbei werden die Vorstufen der Retinoide, insbesondere das als Provitamin A bezeichnete Beta-Carotin, über die Nahrung aufgenommen (Blomhoff and Blomhoff 2006). Die Vorstufen werden ausschließlich in Pflanzen produziert und können in tierischen Geweben gespeichert werden, damit können sie auch über den Verzehr von Fleisch aufgenommen werden. Der größte Teil des über die Nahrung aufgenommenen Vitamin A liegt in Form von Retinol vor, ein weiterer Teil als Retinylester. Die Aufnahme von Retinsäure selbst über die Nahrung hingegen spielt keine relevante Rolle, da diese auch in tierischem Gewebe nur in extrem geringen Gewebekonzentrationen vorliegt (Gundersen and Blomhoff 2001). Die über die Nahrung aufgenommenen Vorstufen werden intestinal resorbiert und zunächst an das sog. cellular retinoic-acid-binding protein II (CRABP-II) gebunden (Crow and Ong 1985). Anschließend erfolgt die Re-Esterifizierung über das Enzym lecithin:retinol-Acyltransferase (LRAT) und der Transport über Chylomikronen in den Portalkreislauf. In der Leber erfolgt dann die Aufnahme in die Hepatozyten und eine erneute Hydrolyse der Retinylester. Retinol bindet nun an retinol binding protein (RBP) und wird so unter anderem im Hepatozyten sowie

perisinusoidalen Sternzellen der Leber, einem wichtigen Speicherort für Retinoide, gespeichert (Blomhoff et al. 1985, Blomhoff and Blomhoff 2006).

Eine äußerst wichtige chemische Eigenschaft nahezu aller natürlich vorkommender Retinoide besteht in der ausgesprochenen Empfindlichkeit gegenüber kurzwelligem Licht, wobei die Lichtspektren, bei welchen maximale Empfindlichkeit besteht sowohl vom Retinoid als auch der Bindung an Proteine abhängt (Wald 1935, Lehman et al. 1988, Murayama et al. 1997). Aufgrund ihrer chemischen Grundstruktur mit abwechselnden sp^2 -hybridisierten C=C Doppelbindungen existieren für die endogenen Retinoide verschiedenste *cis-trans*-Isomere mit jeweils unterschiedlichen biologischen Eigenschaften. Unter Energieaufwand, insbesondere Lichteinwirkung oder enzymatisch, kann eine Umwandlung zwischen den verschiedenen Isomeren erfolgen (Lehman et al. 1988, Murayama et al. 1997). In diesem Zusammenhang erfüllen die Retinoide eine ihrer am längsten bekannten Funktionen als Chromophore im Sehzyklus der Retina (Wald 1968b, Wald 1968a). Gebunden an bspw. Rhodopsin in den retinalen Stäbchenzellen oder Melanopsin in retinalen Ganglienzellen stellt hier das 11-*cis*-Retinal die zentrale Komponente der Photorezeption dar. Nach Lichteinwirkung erfolgt die Umlagerung in das *all-trans*-Isomer, indessen Folge der Signaltransduktionsprozess der Photorezeption in Gang gesetzt wird (Wald 1968a, Wald 1968b). Darüber hinaus weisen Retinoide die Eigenschaft auf, zelluläre Rhythmen zu synchronisieren und zeigen die Eigenschaft von „Zeitgebermolekülen“. In ihrer Eigenschaft als Zeitgeber wird die Retinsäure zudem in hypothalamischen Arealen des ZNS in photoperiodischer Rhythmizität synthetisiert und abgebaut – und trägt so zum lichtabhängigen Retinsäuresignaling zwischen Retina und Hypothalamus bei (Barrett et al. 2006, Shearer et al. 2010, Shearer et al. 2012).

Auch die Retinsäure selbst kann in verschiedenen geometrischen Isomeren vorliegen, welche beispielsweise unter Lichteinwirkung ineinander überführt werden können (Murayama et al. 1997, Suzuki et al. 1998). Der biologisch aktivste Hauptmetabolit ist die *all-trans*-Retinsäure, unter Einwirkung kurzwelligen Lichts im Bereich von ca. 320-360 nm kann es jedoch zu einer Umwandlung in geometrische Isomere wie z.B. 13- oder 9-*cis*-Retinsäure kommen (Murayama et al. 1997, Suzuki et al. 1998, Hellmann-Regen et al. 2013a), welche sich jeweils in ihrem Rezeptorbindungsprofil unterscheiden. Vor diesem Hintergrund darf auch davon ausgegangen werden, dass lösliche, zirkulierende Retinoide, welche Zeitgebereigenschaften aufweisen, zur zeitlichen

Synchronisation biologischer Prozesse beitragen könnten (Shirai et al. 2006, Duester 2007, Sheeba et al. 2012, Sherman et al. 2012).

Neben der zentralen Rolle während des Sehvorgangs sind die Folgen sowohl eines schweren Vitamin-A-Mangels als auch von Vitamin-A-Intoxikationen schon länger bekannt. Ein relevanter Mangel an Vitamin A äußert sich beispielsweise durch eine gestörte Nachtsicht, trockene Haut sowie Akne und Infektanfälligkeit, während eine Hypervitaminose A, welche zumeist unter zu hoher Zufuhr von Retinoiden über die Nahrung auftritt, unter anderem mit neuropsychiatrischen Symptomen imponiert. So wird bspw. vermutet, dass mehrere Polarforscher auf frühen Expeditionen an Vitamin-A-Hypervitaminosen starben, welche durch den Verzehr von stark Vitamin-A-haltiger Hunde- und Eisbärenleber verursacht wurden (Shearman 1978). Auch die deutlichen Effekte von Vitamin-A-Derivaten auf beispielsweise die Differenzierung von Epithelien waren schon seit langem bekannt (Wolbach and Howe 1925), die zugrundeliegenden Rezeptoren sowie Struktur-Aktivitätsbeziehungen und Interaktionen konnten jedoch erstmals Ende der achtziger Jahre durch Giguere et al. 1987 und Petkovic et al., im Jahre 1987 nachgewiesen werden (Giguere et al. 1987, Petkovich et al. 1987).

Die biologische Aktivität der Retinoide wird außerhalb des Sehzyklus durch Bindung an spezifische Rezeptoren vermittelt. Hierzu gehören die retinoic acid receptors (RAR) und die retinoid-X-receptors (RXR). Beide Typen liegen in jeweils drei Isoformen vor (α , β , γ) und gehören gem. Kernrezeptor-Nomenklatur zur Subfamilie-I- und II-Kernrezeptoren, zu welchen auch Schilddrüsenhormonrezeptoren oder Vitamin-D-Rezeptoren gehören (Nuclear Receptors Nomenclature 1999).

Beide Kernrezeptoren (RAR und RXR) können sich nach Ligandenbindung im Kern zu Hetero- oder Homodimeren verbinden und an sogenannte „retinoic acid response elements“ (RARE) der DNA binden, welche aus „direct repeats“ der Sequenz „(a/g)g(g/t)tca“, getrennt von fünf oder zwei Nukleotiden, bestehen und als DR5 oder DR2 bezeichnet werden (Balmer and Blomhoff 2005). Die RARE-Sequenzen befinden sich zumeist in den Promotor-Regionen von Zielgenen und Bindung des Rezeptorkomplexes führt zur Expressionssteigerung des entsprechenden Zielgens. Interessanterweise zeigen die unterschiedlichen endogenen Retinoide unterschiedliche biologische Aktivität und Affinität gegenüber den verschiedenen Rezeptoren. So weist bspw. die all-*trans*-Retinsäure (*at*-RA) eine hohe Affinität zu sowohl RAR als auch RXR auf, während 9-*cis*-RA insbesondere an RXR bindet. 13-*cis*-RA hingegen zeigt kaum Bindung und damit kaum biologische Aktivität, kann aber teilweise, insbesondere auch

unter Lichtexposition wie bspw. in der Haut, in die biologisch aktiven Retinoide 9-*cis*-RA oder *at*-RA umgewandelt werden (Hellmann-Regen et al. 2013a) und kommt zur Behandlung schwerer Akne als „Prodrug“ zum Einsatz (Goldstein et al. 1982, Peck et al. 1982, Schroeder and Zouboulis 2007).

Neben diesen als „genomische“ Wirkungen bezeichneten Effekten weisen Retinoide auch „extragenomische“ oder „non-genomische“ Wirkungen auf. Diese werden unabhängig von einer Bindung des Retinsäure-Rezeptorkomplexes an genomische DNA vermittelt. So kann *at*-RA beispielsweise direkt die Aktivität der Proteinkinase C sowie die elektrischen Eigenschaften neuromuskulärer Synapsen beeinflussen (Radomska-Pandya et al. 2000). Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass auch eine zytosolische Bindung von RAR an bestimmte mRNA-Sequenzen im Zytoplasma erfolgt, wodurch die entsprechenden mRNA daran gehindert wird, in das korrespondierende Protein umgeschrieben zu werden. Nach Bindung von *at*-RA hingegen erfolgt die Dissoziation und Freigabe der mRNA zur Translation, was zu einer schnellen Synthese des entsprechenden Proteins unter Umgehung klassischer Transkriptionsschritte führt (Aoto et al. 2008, Maghsoodi et al. 2008, Arendt et al. 2015a).

Die biologischen Effekte, welche durch genomische sowie extragenomische Mechanismen vermittelt werden, sind äußerst vielfältig und hängen stark vom jeweiligen Zielgewebe ab. Allgemein führen RAR- sowie RXR-Agonisten zu einer verstärkten zellulären Differenzierung sowie reduzierten Proliferation und wirken damit hemmend auf bspw. Tumorwachstum (Bard and Lasnitzki 1977, Blomhoff and Blomhoff 2006). Passend hierzu sind die Erkenntnisse zu unzähligen Veränderungen in direkt oder indirekt auf das Retinoidsignaling einwirkenden Prozessen im Zusammenhang mit der Entstehung maligner Tumore (Zhang et al. 2001, Niles 2004, Buletic et al. 2006). Die vermutlich bekannteste Veränderung findet sich als funktionsbeeinträchtigende Translokation des Retinsäurerezeptors bei der akuten Promyelozytenleukämie, welche durch Gabe von *at*-RA kurativ behandelt werden kann (Chang et al. 1991). Im Zusammenhang mit ihrer pro-differenzierenden Wirkung stellt *at*-RA ein wichtiges Morphogen in der embryonalen Entwicklung dar und eine Beeinflussung von Retinoidsignaling während der Embryonalentwicklung geht mit massiven Entwicklungsstörungen einher (Ross et al. 2000, Blomhoff and Blomhoff 2006). Weitere relevante, retinoidregulierte physiologische Prozesse sind bspw. Apoptose, Seneszenz, Hämatopoese, Homöostase sowie Entzündungsprozesse der Haut, Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide

Arthritis oder Multiple Sklerose sowie Lipid- und Glukosestoffwechsel (Plewig et al. 1982, Harris 1984, Miyazaki et al. 2010, Park et al. 2011, Kiefer et al. 2012, Correale and Farez 2013, Abdelhamid and Luo 2018, Zhao et al. 2019). Gene, die beispielsweise direkt durch RARE reguliert werden sind neben mehreren hundert *in-silico* identifizierten Targets unter anderem der Retinsäurerezeptor RAR- β , der Retinoid-X-Rezeptor RXR- β , der Dopamin-D2-Rezeptor sowie das Uncoupling Protein 1 (UCP-1), welches eine zentrale Rolle in der Thermogenese des braunen Fettgewebes spielt (Alvarez et al. 2000, Teruel et al. 2003, Balmer and Blomhoff 2005, Lalevee et al. 2011).

Während die Vorstufen der biologisch aktiven Retinoide über die Nahrung aufgenommen werden, unterliegen die Gewebsspiegel der außerhalb des Sehzyklus aktiven Retinoide einer eng regulierten Balance aus lokaler Synthese und lokalem Abbau und üben damit die Funktion hochpotenter parakriner Gewebshormone aus. Die sich zwischen Orten der Synthese und des Abbaus im Gewebe ergebenden Konzentrationsgradienten werden dabei im Sinne einer gewebsspezifischen Homöostase reguliert (Thatcher and Isoherranen 2009, Napoli 2012, Isoherranen and Zhong 2019). Der Aufbau der hormonell aktiven Retinsäuren *at*-RA sowie 9-*cis*-RA erfolgt in zwei Schritten über zunächst die Oxidation von Retinol zum Retinaldehyd mit Hilfe von Alkoholdehydrogenasen (ADHs), welche in mehreren Isoformen vorkommen. Zusätzlich erfolgt eine Oxidation von Retinol zum Retinaldehyd über die sogenannte Short-Chain Dehydrogenase/ Reductase (SDR). Die nachfolgende Oxidation von Retinaldehyd zu Retinsäure erfolgt schließlich durch Retinaldehyd-Dehydrogenasen (RALDHs).

Der vermutlich wichtigste Mechanismus zur Kontrolle lokaler Zell- und Gewebsspiegel, und damit des lokalen Retinoidsignalings, ist jedoch der lokale Cytochrom-P450-vermittelte Abbau und die damit verbundene Inaktivierung. Dieser wird sowohl über die spezifisch *at*-RA-abbauenden CYP26A, CYP26B und CYP26C (White et al. 1996, Isoherranen and Zhong 2019) sowie unspezifische, ebenfalls RA metabolisierende CYP-Isoformen vermittelt. Hierunter fallen auch einige aus dem Xenobiotikametabolismus bekannte CYP450-Isoformen wie CYP1A2, CYP3A4, sowie CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 (Nadin and Murray 1999, McSorley and Daly 2000). Insbesondere die CYP26-Isozyme können durch erhöhte Retinsäurespiegel stark induziert werden und tragen so zu einer homöostatischen Balance lokalen Retinoidsignalings bei. Die im Rahmen der CYP450-vermittelten Inaktivierung resultierenden Metaboliten sind bspw. 4-OH- , 4-Keto- sowie 18-OH-Retinsäuren.

1.2. Funktionen der Retinoide im ZNS

Retinoide sind von besonderer Bedeutung für die Embryogenese und hier besonders an der Entwicklung des zentralen Nervensystems (ZNS) beteiligt, wo sie als sogenannte Morphogene verschiedenste Funktionen der embryonalen Entwicklung des ZNS steuern (Ross et al. 2000). Retinsäure ist insbesondere in der neuronalen Differenzierung ein essenzieller Faktor (Maden 2007). Auch in der Unterstützung regenerativer Vorgänge im adulten Nervensystem spielen Retinoide eine relevante Rolle, und zwar sowohl in der Regeneration von Schäden auf Rückenmarksniveau als auch in der Regeneration peripherer Nerven (Corcoran and Maden 1999, Maden 2007, Hernandez-Pedro et al. 2008). Neuere Erkenntnisse weisen auf eine protektive Rolle von Retinoidsignaling beim Schlaganfall hin (Yu et al. 2017, Cai et al. 2019, Tu et al. 2019).

Eigene Untersuchungen konnten zeigen, dass die bspw. im Rahmen einer zerebralen Ischämie stattfindende entzündliche Aktivierung von Mikrogliazellen mit einer Steigerung des lokalen Retinsäureabbaus, und damit dem wichtigsten, die lokale Konzentration der Retinsäure bestimmenden Prozess im Hirngewebe einhergeht (Hellmann-Regen et al. 2013b). Auch konnte kürzlich eine Assoziation zwischen erniedrigten Retinsäurespiegeln im Serum und dem Auftreten einer Depression nach Schlaganfall („Post-Stroke-Depression“) aufgezeigt werden (Hou et al. 2019, Tu et al. 2019). Auch eine im Tiermodell aufgezeigte exofokale Degeneration dopaminergener Neurone nach Schlaganfall, welche als Mechanismus einer Post-Stroke-Depression diskutiert wird, könnte demnach mit erniedrigten Retinsäurespiegeln in Verbindung stehen (Kronenberg et al. 2012).

Neben ihren entzündungsmodulierenden und neuroprotektiven Eigenschaften spielen die Retinoide im adulten ZNS eine spezifische Rolle in der Modulation der Aktivität neuronaler Netzwerke. Bereits frühe Arbeiten konnten rasch einsetzende, aktivitätsmodulierende Eigenschaften der Retinsäure auf elektrophysiologischer Ebene nachweisen (Chiang et al. 1998, Arendt et al. 2015a). Aoto et al. konnten schließlich zeigen, dass über eine direkte, RAR-vermittelte Disinhibition von mRNA-Translation eine rasche Proteinbiosynthese von Neurotransmitterrezeptoren durch *at*-RA induziert werden kann (Aoto et al. 2008, Maghsoodi et al. 2008). Weiterhin konnte aufgezeigt werden, dass eine lokal reduzierte elektrophysiologische Aktivität eines Neurons oder eines neuronalen Verbundes über eine Veränderung im Calciumsignaling und

nachgeschalteter Signaltransduktionsprozesse zu einer Induktion des retinsäuresynthetisierenden Enzyms RALDH führt (Vesprini et al. 2015, Demczuk et al. 2016, de Hoog et al. 2018, Goudarzi et al. 2018, Loweth et al. 2018). Hierüber kommt es zur lokalen Produktion von *at*-RA in reduziert aktiven Bereichen neuronaler Netzwerke, was zur raschen *de-novo* Synthese und Einbau von AMPA-Glutamatrezeptoren führt, sodass eine relative Dysbalance eines vermindert aktiven neuronalen Netzes rasch wieder ausgeglichen werden kann (Arendt et al. 2015a, Arendt et al. 2015b). Dieser Prozess wird auch als „Synaptic Scaling“ oder „Metaplastizität“ bezeichnet und stellt einen hochrelevanten Mechanismus der Feinregulation neuronaler Netzwerke dar (Aoto et al. 2008, Maghsoodi et al. 2008, Wang et al. 2011, Chowdhury and Hell 2018). Ohne eine derartige Feinregulation von inhibitorischen und exzitatorischen Netzwerkaktivitäten im Sinne eines „synaptic scalings“ käme es entweder rasch zum Erliegen von Aktivität oder zu sich positiv verstärkenden Rückkoppelungen, sog. „runaways“, wie sie bspw. auch im Rahmen epileptischer Anfälle beobachtet werden (Bonansco and Fuenzalida 2016). Auch im Rahmen von Toleranzentwicklung, wie sie im Rahmen eines Konsums bestimmter Substanzklassen beobachtet werden kann, wird eine pathologische Veränderung metaplastischer Prozesse angenommen (Neuhofer and Kalivas 2018). Verschiedene Aspekte retinsäurevermittelter neuronaler Metaplastizität konnten kürzlich im Tiermodell unter Beweis gestellt werden (Arendt et al. 2015a, Zhong et al. 2018, Hsu et al. 2019).

Darüber hinaus wird die zerebrale Synthese der Retinsäure in bestimmten Regionen photoperiodisch reguliert und scheint somit als Zeitgebermolekül zwischen Retina, Zirbeldrüse und weiteren Organen eine Rolle zu spielen (Shirai et al. 2006, Shearer et al. 2012, Navigatore-Fonzo et al. 2013).

1.3. Retinoide und psychiatrische Erkrankungen

1.3.1. Retinoide und Depression

Aufgrund der ausgeprägten antiinflammatorischen Eigenschaften verschiedener Retinoide kommt die Substanzklasse seit Jahrzehnten zur Behandlung insbesondere schwerer Formen cystischer Akne zum Einsatz. Seit den frühen Siebziger Jahren waren zunächst die Effekte oraler all-*trans*-Retinsäure bekannt, bis schließlich 1978 auch die Effekte oralen Isotretinoins (13-*cis*-Retinsäure) klinisch bewiesen werden konnten. Seitdem finden orale Retinoide klinisch

weitverbreitete Anwendung. Mit steigendem Einsatz insbesondere bei jugendlichen Patienten mit weniger gravierenden Formen von Akne häuften sich rasch Berichte eines möglichen Auftretens schwerer affektiver Störungen und akuter Suizidalität (Hull and D'Arcy 2003). Mehrere systematische Übersichtsarbeiten konnten schließlich einen Zusammenhang zwischen einer Retinoid-Medikation und dem Auftreten sowohl schwerer Depressionen als auch psychotischer Symptome aufzeigen (Ng et al. 2002, O'Reilly et al. 2006, Bremner and McCaffery 2008, Bremner et al. 2012). Insbesondere auch bei psychiatrisch bisher nicht Vorerkrankten konnte ein Zusammenhang aufgezeigt werden, was schließlich zu verschiedenen Vorsichtsmaßnahmen bei der Verschreibung und Warnhinweisen bezüglich Depressionen, Suizidalität und Psychosen geführt hat. Hinsichtlich der den psychiatrischen (depressiogenen) Effekten zugrundeliegenden molekularen Mechanismen der allgemein als neuroprotektiv eingestuften Retinoide besteht jedoch Unklarheit. Zum einen können diese als Symptome einer Hypervitaminose A aufgefasst werden, welche typischerweise durch neurologische und psychiatrische Symptome wie schwere depressive Syndrome, Kopfschmerzen, Übelkeit, gesteigerten intrakraniellen Druck, Appetitverlust und Lethargie gekennzeichnet ist. Symptome einer Hypervitaminose A werden ebenfalls für die übermäßige Applikation verschiedenster weiterer Retinoide beschrieben (Silverman et al. 1987). Auch im Rahmen verstärkter Vitamin A Zufuhr über die Nahrung können solche Symptome einer Hypervitaminose A auftreten, diese werden beispielsweise bei den Inuit als sogenanntes „Pibloktoq“ nach vermehrtem Verzehr von Eisbärleber beschrieben (Landy 1985). Andererseits treten die psychischen Nebenwirkungen nicht immer im Vollbild einer Hypervitaminose A auf, sondern können sich auch als isolierte Verhaltensauffälligkeiten äußern.

Eine differenzierte Betrachtung der homöostatischen Regulation endogener Retinoide lässt vermuten, dass eine verstärkte exogene Zufuhr zu einer Veränderung lokaler Retinoidhomöostase führt, was sich schließlich in einer pathologischen Veränderung der Signaltransduktionsprozesse widerspiegeln könnte (Mihaly et al. 2012). Im Rahmen der homöostatischen synaptischen Plastizität könnten sich veränderte Konzentrationsgradienten der empfindlich regulierten Retinsäure im Hirnparenchym beispielsweise direkt auf lokale Neurotransmission auswirken. So führt das vorübergehende Überangebot von Retinoiden zu einer homöostatischen Gegenregulation, welche in der massiven Induktion des lokalen Retinoid-Abbaus über CYP26-Isoformen besteht. Diese Enzyminduktion wiederum wirkt sich zwangsläufig auf Retinsäure-Gradienten im

ZNS aus und vermittelt so indirekt auch Veränderungen metaplastischer Prozesse im ZNS. Eine gestörte retinoidvermittelte zelluläre und synaptische Plastizität könnte folglich bei der Entstehung depressiver Syndrome im Rahmen einer exzessiven exogenen Retinoidzufuhr eine zentrale Rolle spielen.

Weiterhin ist bekannt, dass Veränderungen zellulärer und synaptischer Plastizität sowie Veränderungen im Differenzierungszustand der Mikroglia mit der Entstehung depressiver Syndrome in Verbindung gebracht werden (Miller and Raison 2016). Auch Veränderungen in katecholaminergen Neurotransmittersystemen sowie hormonelle Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse werden im Rahmen der Pathogenese depressiver Störungen diskutiert. Interessanterweise stellen retinoidvermittelte Signaltransduktionsprozesse bei all diesen biologischen Funktionen einen zentralen, regulatorischen Bestandteil dar, sodass auch hier eine gestörte Retinoidhomöostase als Ursache depressiver Störungen in Betracht gezogen werden kann. Bisher existieren jedoch kaum direkte Untersuchungen zur Rolle einer möglicherweise veränderten Retinoidhomöostase in der Pathogenese affektiver Störungen. Interessanterweise konnte kürzlich eine Veränderung peripherer Retinoidspiegel bei Schlaganfallpatienten mit dem Auftreten depressiver Störungen nach dem Schlaganfall in Verbindung gebracht werden (Duan et al. 2019).

Weiterhin könnte eine veränderte Retinsäurehomöostase am saisonalen Auftreten von Depressionen beteiligt sein. In seiner Eigenschaft als Zeitgebermolekül wird die Retinsäure in photoperiodischer Rhythmizität synthetisiert und abgebaut und trägt so zum lichtabhängigen Retinsäuresignaling zwischen Retina und Hypothalamus bei (Barrett et al. 2006, Shearer et al. 2010, Shearer et al. 2012). Veränderungen dieses Signalwegs könnten eine Rolle in der Pathogenese der saisonalen Depression spielen. Zudem gehen saisonale Depressionen, welche oftmals gut auf Lichttherapie ansprechen, mit einer reduzierten Hell-/Dunkel-Ratio in der Elektrookulographie einher (Seggie et al. 1991). Diese Veränderung der Empfindlichkeit der Netzhaut ist bekannterweise mit einer systemisch gestörten Retinsäurehomöostase assoziiert und im Falle eines Mangels an Vitamin A rasch reversibel nach Substitution (Pirie 1956). Weiterhin zeigt sich ein funktioneller Zusammenhang zwischen Veränderungen (seltenen Varianten) im Clock-Gen PER3 und dem Auftreten saisonaler Depressionen (Zhang et al. 2016, Liberman et al. 2017). PER3 wiederum interagiert sehr eng mit den drei Retinoic Acid Receptor-related Orphan Receptor α , β , γ (ROR α , ROR β , ROR γ), weiteren zentralen Bestandteilen der molekularen

Uhren im Hypothalamus. Retinsäure selbst bindet als Ligand an ROR β und ROR γ , denen eine Rolle in der Regulation zirkadianer Rhythmik und verschiedener Prozesse der Energiehomöostase zugeschrieben wird (Nakahata et al. 2006, Solt et al. 2011, Takeda et al. 2012, Jetten et al. 2013).

1.3.2. Retinoide und neurodegenerative Demenzen

Aufgrund ihrer zentralen Stellung in der Regulation von Entzündungsprozessen und der ausgesprochen potenten neuroprotektiven Eigenschaften im ZNS in verschiedensten Settings und Schadensmodellen werden retinoidbasierte Therapiestrategien auch als mögliche Therapieoption bei demenziellen Erkrankungen diskutiert (Connor and Sidell 1997, Corcoran et al. 2004, Harris et al. 2004, Goodman 2006, Koryakina et al. 2009, Clemens et al. 2018b). So fand sich beispielsweise in Hirngewebe von Alzheimerpatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen eine gestörte Retinsäuresynthese (Connor and Sidell 1997). Später konnte gezeigt werden, dass durch das im Rahmen des M. Alzheimer vermehrt anfallende Amyloid Beta die Retinsäuresynthese gehemmt wird (Goncalves et al. 2013). In weiteren Arbeiten konnte schließlich nachgewiesen werden, dass der RXR-Agonist Bexaroten im Tiermodell zu einer raschen, am ehesten Apolipoprotein E- (ApoE) vermittelten Abnahme von zerebralen Aggregationen von Amyloid Beta und zu kognitiven Verbesserungen führte (Cramer et al. 2012). Für denselben Agonisten konnten auch modulierende Eigenschaften auf die Aktivierbarkeit neuronaler Netze aufgezeigt werden (Bomben et al. 2014). Schließlich fand sich in einer klinischen Studie unter einer oralen Gabe von Bexaroten tatsächlich eine signifikante Zunahme von ApoE im Liquor (Ghosal et al. 2016); ebenfalls konnten weitere Effekte von Bexaroten auf Alzheimer-assoziierte Pathologie im Tiermodell aufgezeigt werden (Munoz-Cabrera et al. 2019). In eigenen Arbeiten konnten wir belegen, dass die Synthese von ApoE auch in humanen Makrophagen erfolgt (Clemens et al. 2018b), sodass auch die Mikroglia als relevante, durch pro-inflammatorische Prozesse beeinflussbare zerebrale Quelle von ApoE in Frage kommt (Clemens et al. 2018b)

1.3.3. Retinoide und Schizophrenie

Neuere Daten zur Pathogenese schizophrener Störungen legen ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren mit besonderer Relevanz prä-,

perinataler und frühkindlicher Umwelteinflüsse sowie deren Interaktion mit genetischen Faktoren nahe (Kahn et al. 2015). Die mit Hilfe genetischer Assoziationsstudien identifizierten Netzwerke weisen interessanterweise einen Bezug zu retinoidregulierten Genen auf (Reay et al. 2018, Reay and Cairns 2019). Einerseits zeigen sich retinoidregulierte, andererseits Retinoidhomöostase-regulierende Gene mit dem Auftreten schizophrener Störungen assoziiert, sodass bereits Anfang der 90er Jahre von Ann Goodman die sogenannte Retinoidhypothese der Schizophrenie formuliert wurde (Goodman 1994, Goodman 1995, Goodman 1996). Die ursprünglichen Befunde konnten wiederholt bestätigt werden (Toulouse et al. 2003, Feng et al. 2005, Wan et al. 2006, Wan et al. 2009) und durch weitere Ergebnisse aus hypothesenfreien Ansätzen zusätzlich untermauert werden (Reay et al. 2018).

Pathophysiologische Veränderungen bei Schizophrenie bestehen unter anderem in einer veränderten synaptischen Plastizität. Hierbei spielen auch Veränderungen auf Ebene der Metaplastizität eine relevante Rolle (Keshavan et al. 2015, Neuhofer and Kalivas 2018). Aufgrund der vielen unabhängigen Hinweise auf Veränderungen in der synaptischen Plastizität und im Retinoidsystem kann davon ausgegangen werden, dass möglicherweise in einigen Fällen eine dauerhaft oder transient gestörte Retinoidhomöostase zur Entstehung schizophrener Störungen beiträgt. Im Falle einer persistierend und ursächlich gestörten zerebralen Retinoidhomöostase in der Schizophrenie wäre auch ein therapeutischer Einsatz retinoidbasierter Therapien denkbar. Auf dieser Hypothese aufbauend konnte bereits in zwei Studien ein antipsychotischer Effekt von Bexaroten, einem synthetischen Retinoid aufgezeigt werden (Lerner et al. 2008, Lerner et al. 2013). Weiterhin werden antipsychotische Effekte von Minocyclin diskutiert (Miyaoaka et al. 2008, Levkovitz et al. 2010, Chaudhry et al. 2012, Weiser et al. 2019, Zhang et al. 2019), bei welchem zumindest ein Teil seiner pleiotropen Wirksamkeit auf einer Verstärkung lokalen Retinoidsignalings beruht (Regen et al. 2016, Clemens et al. 2018a).

1.4. Retinoidsignaling als (psycho-)pharmakologisches Target

Vor dem Hintergrund ihrer neuroprotektiven Eigenschaften und ihrer zentralen Rolle bei zellulärer und synaptischer Plastizität stellen retinoiderge Mechanismen ein vielversprechendes pharmakologisches Target für Indikationen wie Depression, Schizophrenie und neurodegenerativen Demenzen dar. Neben einer klassischen, agonistischen oder antagonistischen Beeinflussung

retinoiderger Signaltransduktion über Liganden an Retinoidrezeptoren kommt aufgrund der homöostatischen Regulation der endogenen Gewebsspiegel auch der Möglichkeit einer indirekten Beeinflussung über den lokalen Auf- oder Abbau besondere Bedeutung zu. Insbesondere der CYP450-vermittelte Abbau stellt in der Retinoidhomöostase den zentralen, geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dar, welcher letztendlich die lokalen Gewebsspiegel bestimmt und Gradienten zwischen auf- und abbauenden Regionen definiert. Eine direkte Stimulation von RAR/RXR Rezeptoren ist einerseits mit gegenregulatorischer Induktion des lokalen Abbaus assoziiert, andererseits kann davon ausgegangen werden, dass Retinsäuregradienten durch systemische Applikation von Agonisten verändert werden. Trotz positiver Ergebnisse in der Behandlung psychischer Erkrankungen mit Agonisten am RXR muss daher befürchtet werden, dass durch die teilweise sehr starke Induktion des lokalen Abbaus zumindest vorübergehend ein relativer Mangel endogener Retinsäure bzw. eine verminderte retinoiderge Signaltransduktion resultiert (Mihaly et al. 2012). Zur Verstärkung lokalen Retinoidsignalings unter Erhalt bzw. Verbesserung lokaler Gradienten stellt somit eine gezielte Blockade des Abbaus die vermutlich günstigere Option dar. In dermatologischer Indikation wurde diese Strategie bereits erfolgreich mit sogenannten „Retinoic Acid Metabolism Blocking Agents“ (RAMBAs) angewendet (Njar et al. 2006). Auch in der Behandlung maligner Tumore, welche auf retinoiderge Stimulation mit Differenzierung reagieren bzw. bei denen ein Defizit im Bereich des Retinoidsignalings als onkogener Mechanismus identifiziert war, kamen RAMBAs bereits erfolgreich zum Einsatz (Freyne et al. 1998, Khandelwal et al. 2008, Regen et al. 2014).

Es liegt nahe, dass Substanzen, die ausgeprägt hemmende Einflüsse auf das hepatische CYP450-System aufweisen, auch cerebral exprimierte CYP450-Isozyme hemmen. Wenn diese Substanzen in vergleichsweise hoher Konzentration im ZNS akkumulieren, kann erwartet werden, dass sie auch RA-abbauende Prozesse beeinflussen. Das SSRI Fluoxetin, welches eine ausgeprägte Hemmung von CYP2D6, aber auch von Retinsäure-abbauenden CYP2C-Isozymen zeigt (Hellmann-Regen et al. 2015), stellt einen in diesem Zusammenhang sehr vielversprechenden Kandidaten dar. Retinoiderge Effekte von Fluoxetin und Minocyclin legen bei gleichzeitig mäßig bis starkem Interaktionspotenzial mit dem CYP450-System nahe, dass über eine lokale pharmakokinetische Interaktion zwischen den Medikamenten und endogenen Retinoiden eine Veränderung lokalen Retinoidsignalings erreicht werden könnte,

was schließlich in eigenen Arbeiten aufgezeigt werden konnte (Regen et al. 2014, Regen et al. 2016, Clemens et al. 2018a).

1.5. Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist die systematische Zusammenstellung der bisher vorliegenden eigenen Forschungsergebnisse zur Frage einer möglichen Beteiligung retinoiderger Mechanismen an der Pathogenese / Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen sowie am Wirkmechanismus ausgewählter psychopharmakologischer Strategien. In diesem Zusammenhang stand die Frage nach einer Rolle der zerebralen Retinoidhomöostase in der Regulation der Aktivierung der Mikroglia im Vordergrund.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Publikation 1: Retinsäure als Target lokaler pharmakokinetischer Interaktionen

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Aufgrund der zentralen Rolle des lokalen, CYP450-vermittelten Abbaus von Retinsäure für die gewebsspezifischen Effekte endogener Retinoide im ZNS haben wir zunächst die Hypothese formuliert, dass auch das neuronale CYP450-System von bekanntermaßen mit dem hepatischen CYP450-System interagierenden Substanzen beeinflusst wird.

In humanen neuronalen Zellkulturen wurde zunächst die Expression des CYP450-Isozymes 3A4 nachgewiesen und das CYP3A4-induzierende Psychopharmakon Modafinil hinsichtlich seiner Eigenschaften, die neuronale CYP450-Expression zu modulieren, untersucht. Hier konnte eine signifikante Induktion des CYP3A4 in humanen Neuroblastomzellen sowie auch eine Induktion des spezifisch retinsäureabbauenden CYP26 aufgezeigt werden. In der Folge konnte eine reduzierte Differenzierung als Auswirkungen eines gesteigerten lokalen Retinsäureabbaus dargestellt werden.

Zusammengefasst konnte in dieser ersten Arbeit die Induzierbarkeit der Expression von CYP450-Isozymen in einem neuronalen Modellsystem aufgezeigt und eine funktionell relevante Steigerung des CYP450-vermittelten Retinoidabbaus durch Modafinil nachgewiesen werden.

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704.
<https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704.
<https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0309-8>

2.2. Publikation 2: Retinsäureabbau bei mikroglialer Aktivierung

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Neben den Wirkungen auf neuronale und gliale Zellen weisen Retinoide, insbesondere die *all-trans*-Retinsäure, ausgesprochen antiinflammatorische Eigenschaften auf (Diab et al. 2004, Dheen et al. 2005, Mey et al. 2005, Ding et al. 2008, Kim et al. 2008, Matsushita et al. 2011, Takamura et al. 2017). Im ZNS ist insbesondere ein antiinflammatorischer Effekt auf den im Rahmen von Infektion, Ischämie oder sonstigen Traumata folgenden pro-inflammatorischen Aktivierungsprozess von Mikrogliazellen bekannt (Dheen et al. 2005, Katsuki et al. 2009, Matsushita et al. 2011). In diesem Zusammenhang stellten wir die Hypothese auf, dass auch der Prozess der pro-inflammatorischen Aktivierung von Mikroglia durch lokale pharmakokinetische Interaktionen und eine hierdurch bedingte Veränderung der lokalen Retinoidspiegel beeinflussbar sind. Dieser Fragestellung wurde in der folgenden Arbeit nachgegangen.

Während unserer Vorstudien zu den hemmenden Einflüssen verschiedener Retinsäureisomere auf die Expression mikroglialer Aktivierungsmarker führten wir Kontrollmessungen zur Überprüfung unserer Behandlungsbedingungen durch, indem wir mittels HPLC-Analytik die Retinoide im Zellkulturüberstand behandelte Kulturen bestimmten (Hellmann-Regen et al. 2013b). In diesen, ursprünglich als Behandlungskontrolle vorgesehenen Experimenten stellten wir fest, dass die proinflammatorische Aktivierung muriner Mikroglia selbst bereits zu einer deutlichen Erhöhung des Retinsäureabbaus und in der Folge reduzierten Retinsäurespiegeln in der Zellkultur führte. Der verstärkte Abbau ließ sich nicht auf veränderte Zelldichten bzw. gesteigerte Proliferation in der Kultur zurückführen. Wir bestimmten in einem nächsten Schritt folglich die Expression retinsäureabbauender Enzyme in aktivierten und nicht-aktivierten Kulturen. Hier konnten wir eine gesteigerte Expression von CYP450 Isozymen nach proinflammatorischer Aktivierung feststellen, sodass wir den gesteigerten Retinsäureabbau auf eine Enzyminduktion Retinsäure abbauender Enzyme zurückführen konnten, welche im Rahmen der Aktivierung mittels Lipopolysaccharid- (LPS-) Stimulation auftrat.

Ferner konnten wir nachweisen, dass allein die pharmakologische Hemmung des intrazellulären Retinsäureabbaus in der primären Mikrogliazellkultur mit Hilfe spezifischer Hemmstoffe des Retinsäure-abbauenden Isozyms CYP26, zu

antiinflammatorischen Effekten führt, und zwar in vergleichbarem Ausmaß wie es bei einer Retinoidbehandlung zu beobachten war (Hellmann-Regen et al. 2013b). Zusammenfassend konnten wir in dieser Arbeit nachweisen, dass die proinflammatorische Aktivierung von Mikroglia mittels LPS zu verstärktem lokalem Retinsäureabbau und reduzierten lokalen Retinsäurespiegeln führt. Daneben konnten wir zeigen, dass allein die Hemmung des mikroglialen Retinsäureabbaus anti-entzündliche Effekte vermitteln kann. Aufgrund der potenten antiinflammatorischen Eigenschaften der Retinoide ergibt sich durch den entzündungsbedingt über aktivierte Mikroglia verstärkten Abbau von Retinsäure eine zusätzliche Verstärkung eines pro-inflammatorischen Milieus, welches im Rahmen von ursprünglich physiologischen, lokal ablaufenden entzündlichen Prozessen ggfs. zu einer pathologischen Ausweitung dieser Prozesse mit dadurch entstehenden Gewebsschädigungen im Sinne von „Kollateralschäden“ führen könnte. Klinische Relevanz ergibt sich aus der Beobachtung, dass dieser Verstärkungseffekt lokaler entzündlicher Reaktionen therapeutisch durch Hemmung Retinsäure abbauender CYP-Isozyme durchbrochen werden könnte.

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *Journal of neuroimmunology*, 256: 1-6.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.11.005>

2.3. Publikation 3: Lichtvermittelte biologische Effekte über Cis-/Trans-Isomerie der Retinsäure

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Nachdem wir ein enges Wechselspiel zwischen Funktionen des Immunsystems und lokalen Retinoidkonzentrationen aufzeigen konnten, widmeten wir uns in der folgenden Arbeit weiteren, physikalischen Einflüssen auf lokale und zirkulierende Retinoide und untersuchten in der aktuellen Arbeit den direkten Einfluss von Licht verschiedener Wellenlängen auf Retinsäureisomere im Zellkultursetting, insbesondere hinsichtlich einer möglichen biologischen Relevanz lichtabhängiger Effekte.

Das proteingebundene Retinaldehyd stellt im Sehzyklus die zentrale, lichtempfindliche Komponente dar, welche maßgeblich die physikalischen Eigenschaften des Lichtes im Rahmen der Phototransduktion in biologische Signale umwandelt. Auch die freien, nicht proteingebundenen Retinoide besitzen aufgrund von sp²-hybridisierten C=C-Doppelbindungen eine lichtempfindliche Grundstruktur. Allgemein führt Lichtexposition in der Struktur der Retinoide zur vorübergehenden Lösung der sp²-hybridisierten C=C-Doppelbindungen, wodurch eine *Cis-/Trans*-Isomerie ermöglicht wird. Da unterschiedliche *Cis-/Trans*-Isomere wiederum verschiedene biologische Funktionen vermitteln und beispielsweise in Haut und/oder Retina direkter Lichtexposition ausgesetzt sein können, haben wir die Hypothese formuliert, dass Licht unterschiedlicher Wellenlängen über eine lichtabhängige *Cis-/Trans*-Isomerisierung gelöster Retinoide biologische Effekte unabhängig von klassischer Phototransduktion über proteingebundenes Retinaldehyd vermitteln kann. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Verdrängung traditioneller Glühfadenleuchten durch energiesparende fluoreszenzbasierte Leuchtmittel wurden konkret verschiedene Leuchtmittelklassen mit gleicher Lichtausbeute hinsichtlich ihrer Emissionsspektren verglichen. Weiterhin wurde in einem zellkulturbasierten Modellsystem systematisch untersucht, wie sich der hochaktive Retinoidmetabolit *all-trans*-Retinsäure unter dem Einfluss einer Lichtexposition mit Spektren verschiedener, hinsichtlich Lichtintensität vergleichbarer Leuchtmittel verändert.

Hierbei konnte zunächst festgestellt werden, dass kompakte Fluoreszenzlampen ein diskontinuierliches Spektrum mit relevantem UV- Anteil aufwiesen, was am wahrscheinlichsten auf partielle Durchlässigkeit der Beschichtung zurückzuführen ist. Im Vergleich zu traditionellen Glühfadenleuchten gleicher Lichtintensität übertraf der UV-Anteil der Fluoreszenzleuchtmittel den UV-Anteil der Glühfadenleuchtmittel um ein Vielfaches. Besonders starke UV-Emission fielen im Bereich des Spektrums um ca. 340 nm auf. In diesem Bereich besteht eine besondere Lichtempfindlichkeit der Retinsäure, welche ihr Absorptionsmaximum in nicht-proteingebundener Form bei ca. 330-350 nm hat. In verschiedenen Experimenten konnte schließlich aufgezeigt werden, dass der vorgenannte UV-Anteil der Fluoreszenzleuchtmittel im Vergleich zum Glühfadenleuchtmittel zu einer raschen Umwandlung von *all-trans*-Retinsäure in die biologisch nicht mehr aktive *13-cis*-Retinsäure führt. Weiterhin entstanden in geringerem Ausmaß *9-cis*- sowie *9, 13-di-cis*-Retinsäure. In einem Retinsäure-Reporterassay konnte abschließend bewiesen werden, dass eine Lichtexposition allgemein, und in besonderem Ausmaß unter dem UV-Anteil kompakter Fluoreszenzleuchten, zu einer veränderten biologischen Wirksamkeit von Retinoiden führt. In direkt lichtexponiertem Gewebe kann insofern mit einer belichtungsabhängigen Änderung biologischer Retinoidsignale gerechnet werden. Ob die im peripheren Blut gelösten Retinoide von einer Lichtexposition erreicht und ggfs. als hormonelles Signal von systemischer Relevanz sind, konnte aufgrund des experimentellen Designs nicht aufgeklärt werden. Aufgrund seiner Eigenschaften als Zeitgebermolekül und photoperiodisch unterschiedlicher Expression von retinoidassoziierten Genen ist jedoch davon auszugehen, dass sich eine Exposition gegenüber kurzwelligem Licht je nach Organismus auch auf im Blut zirkulierende Retinsäureisomere auswirken könnte.

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci*, 12: 2177-85. <https://doi.org/10.1039/c3pp50206f>

2.4. Publikation 4: Minocyclin in der Dermatologie: Retinoideerge Effekte über lokale pharmakokinetische Interaktion?

Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. <https://doi.org/10.1111/exd.12692>

Nachdem gezeigt werden konnte, dass sich eine Enzyminduktion retinsäureabbauender Enzyme unmittelbar über gesteigerten Retinsäureabbau auf die neuronale Retinsäurehomöostase auswirken kann, wurde auch der umgekehrte Fall einer lokalen pharmakokinetischen Hemmung abbauender Enzyme in Betracht gezogen.

Deutliche Hinweise auf eine mögliche pharmakologische Beeinflussung der endogenen Retinoidhomöostase durch klinisch bereits etablierte Medikamente zeigten sich für Minocyclin (Hellmann-Regen et al. 2014). Minocyclin wird als besonders lipophiler Vertreter der Familie der Tetrazyklin-Antibiotika aufgrund pleiotroper entzündungsmodulierender Eigenschaften bereits seit Jahrzehnten erfolgreich in der Therapie der Akne eingesetzt. Eine seltene Nebenwirkung der Tetrazyklin-Antibiotika, insbesondere des Minocyclins, besteht in der Ausbildung einer sekundären intrakraniellen Hypertonie (auch als „Pseudotumor cerebri“ bezeichnet, welche sich als Folge eines erhöhten intracerebralen Druckes durch Kopfschmerzen bis hin zu Sehstörungen äußern kann. Diese eher seltene Nebenwirkung zeigt sich interessanterweise auch für verschiedene Retinoide, welche ebenfalls erfolgreich in der Therapie schwerer Akne-Erkrankungen eingesetzt werden. Auch gibt es Hinweise auf eine wechselseitige Verstärkung dieser Nebenwirkung im Fall einer Komedikation von Minocyclin und Retinoiden sowie die absolute Kontraindikation einer gleichzeitigen Gabe. Diese Gemeinsamkeiten zwischen Minocyclin und Retinoiden sowohl in der Indikation als auch im Nebenwirkungsprofil führten schließlich zu unserer Hypothese, dass Minocyclin möglicherweise einen direkten Einfluss auf endogenes Retinoidsignaling ausübt und hierüber sowohl die pleiotropen Effekte in der Haut als auch die retinoidtypische Nebenwirkung des Pseudotumor cerebri vermittelt werden könnte. Aufgrund des charakteristischen Interaktionsprofils der Tetrazykline und der Tatsache, dass die Gewebsspiegel endogener Retinsäure maßgeblich lokal über ebenjenes CYP-450-System geregelt werden, lag nahe, dass es sich bei dem zugrundeliegenden Mechanismus um eine lokale pharmakokinetische Interaktion handeln könnte.

In einer ersten Arbeit zur Frage einer direkten pharmakokinetischen Interaktion zwischen Minocyclin und Retinsäure konnten wir den vermuteten Zusammenhang anhand experimenteller Daten belegen. Mit Hilfe von Präparationen metabolisch aktiver Mikrosomen aus muriner Haut konnten wir den gewebespezifischen lokalen Abbau endogener Retinsäure quantifizieren und einen hochsignifikanten, dosisabhängigen Einfluss von Minocyclin auf diesen Prozess nachweisen. In Konzentrationen, welche im Zielgewebe unter physiologischen Bedingungen problemlos erreicht werden dürften, konnten wir bereits eine ausgeprägte Hemmung des lokalen Retinsäureabbaus nachweisen. Dies lässt vermuten, dass die parakrin lokal regulierten Retinsäurespiegel der Haut unter einer Minocyclin (bzw. im weiteren Sinne Tetrazyklin-) Therapie ansteigen, und somit durch die Tetrazyklinantibiotika indirekt eine Verstärkung von Effekten endogener Retinsäure erreicht werden kann. Hierüber ließen sich folglich zumindest teilweise die pleiotropen Effekte der Tetrazyklin-Antibiotika, deren Wirkung ursprünglich ausschließlich antibiotischen Effekten zugeschrieben wurde, in der Therapie schwerer akneiformer Erkrankungen erklären. Zwischenzeitlich konnte allerdings ein direkter Zusammenhang zwischen antibiotischer Potenz und Wirksamkeit widerlegt werden (Akamatsu et al. 1991a, Akamatsu et al. 1991b, Eady and Cove 2000). Weiterhin wurden auch für chemisch modifizierte Tetrazykline (CMTs) trotz Verlustes einer antibiotischen Wirksamkeit die typischen pleiotropen Effekte aufgezeigt, beispielsweise auch eine Wirksamkeit beim Kaposi Sarkom, welches ebenfalls mittels Retinsäurederivaten behandelt werden kann. Hier wurde vermutet, dass die positiven Effekte über eine Beeinflussung von Matrix-Metalloproteinasen zustande kommen könnte (Monk et al. 2011). Matrix-Metalloproteinasen werden jedoch interessanterweise direkt über Retinsäuresignaling reguliert (Dutta et al. 2009, Dutta et al. 2010), sodass Effekte von Minocyclin auf die Expression oder Aktivität von MMPs auch mit einer indirekten Augmentation von MMP-beeinflussendem Retinoidsignaling zusammenhängen könnten.

Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. <https://doi.org/10.1111/exd.12692>

Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. <https://doi.org/10.1111/exd.12692>

Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. <https://doi.org/10.1111/exd.12692>

Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. <https://doi.org/10.1111/exd.12692>

2.5. Publikation 5: Evidenz für Beeinflussung lokalen Retinoidsignalings durch Minocyclin im ZNS

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

In den Vorarbeiten zur Rolle eines lokalen Retinsäureabbaus im Rahmen der proinflammatorischen Aktivierung der Mikroglia konnten wir bereits zeigen, welche zentrale Rolle der Katabolismus endogener Retinsäure im Sinne einer autokrinen Regulation der Mikrogliaaktivierung einnimmt. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass Minocyclin, welches analog zur Retinsäure in der dermatologischen Anwendung eingesetzt wird, über eine Hemmung lokalen RA-Abbaus pleiotrope Effekte vermittelt. Nun ist Minocyclin interessanterweise auch bekannt in seiner Eigenschaft, eine proinflammatorische Aktivierung der Mikroglia, wie sie beispielsweise in einer unserer ersten Arbeiten untersucht wurde (Hellmann-Regen et al. 2013b, zu blockieren (Yrjanheikki et al. 1999, Yong et al. 2004.

Es lag also nahe, die bereits in der Haut beobachteten Effekte (Hellmann-Regen et al. 2014, Regen et al. 2015 auch in neuronalem Gewebe zu untersuchen. In der folgenden Arbeit wurden nun in Präparationen metabolisch aktiver Synaptosomen aus murinem Hirngewebe der Retinsäureabbau in pharmakologischen Assays *ex vivo* und in Gegenwart verschiedener Konzentrationen von Minocyclin gemessen. Hier konnte, analog zur Haut, eine deutliche und klinisch bedeutsame Hemmung des zerebralen Retinsäureabbaus mit in der Folge erhöhten Retinsäurespiegeln aufgezeigt werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Minocyclin in einem unter regulären therapeutischen Bedingungen erreichbaren Konzentrationsbereich eine signifikante Hemmung lokalen Retinsäureabbaus im ZNS verursacht. Zumindest ein Teil der pleiotropen Effekte des Minocyclins auf neuronale und entzündliche Prozesse könnte somit über eine indirekte Steigerung lokalen Retinoidsignalings auch im ZNS vermittelt sein.

Die Erkenntnisse dieser Vorstudien führten unter anderem zu einer Überprüfung des Einflusses von Minocyclin auf die endogene Retinoidhomöostase in einer

randomisierten, placebo-kontrollierten, klinischen Multicenterstudie bei
therapieresistenter Depression (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02456948).

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17: 634-640. <https://doi.org/10.3109/15622975.2015.1036116>

2.6. Publikation 6: Beeinflussung lokalen Retinoidsignalings durch Fluoxetin, einen CYP450-Inhibitor mit pleiotropen, neuroprotektiven Eigenschaften

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>

Neben seiner vergleichsweise langen Halbwertszeit von mehreren Tagen (Benfield et al. 1986) weist Fluoxetin, welches als eines der ersten Antidepressiva mit selektiv serotoninwiederaufnahmehemmenden Eigenschaften betrachtet werden kann, weitere interessante Eigenschaften auf. Einerseits fällt die Substanz durch eine ausgesprochen starke Hemmung des CYP450-System auf. So führt Fluoxetin zu einer deutlichen Hemmung des CYP2D6, ist jedoch auch beteiligt an einer signifikanten Hemmung weiterer CYP-Isoformen wie bspw. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 (Jeppesen et al. 1996, Sager et al. 2014), welche ihrerseits in unterschiedlichem Ausmaß am Metabolismus der Retinsäure beteiligt sind (Nadin and Murray 1999, McSorley and Daly 2000, Thatcher and Isoherranen 2009, Uhlen et al. 2010). Andererseits weist Fluoxetin, ähnlich wie auch das zuvor untersuchte Minocyclin, eine Reihe neuroprotektiver Eigenschaften auf. Während die diesen „pleiotropen“ Effekten zugrundeliegenden Eigenschaften bislang nicht aufgeklärt werden konnten, fällt auf, dass es sich um ähnliche neuroprotektive Effekte handelt, wie sie auch für die Retinsäure beschrieben sind. Klinisch konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass die Gabe von Fluoxetin nach Schlaganfall zu einer vom antidepressiven Effekt unabhängig besseren motorischen Regeneration führt (Chollet et al. 2011). Auch im Tiermodell konnten neuroprotektive Eigenschaften überzeugend aufgezeigt werden (Lim et al. 2009). Aufgrund der Überlappung neuroprotektiver Eigenschaften zwischen Retinsäure und Fluoxetin stellten wir die Hypothese auf, dass Fluoxetin über eine direkte Interaktion mit retinsäuremetabolisierenden CYP450-Isozymen zu einer Erhöhung lokaler Retinsäurespiegel führt und hierüber ein Teil seiner neuroprotektiven, ggfs. auch weiterer psychotroper Eigenschaften, vermitteln wird.

Nachdem bereits in Vorarbeiten nachgewiesen werden konnte, dass beispielsweise die humane neuronale Zelllinie SH-SY5Y auch metabolisch aktive CYP450-Isoformen exprimiert (Hellmann-Regen et al. 2012), wurde zur Untersuchung dieser Hypothese zunächst der Retinsäurekatabolismus in Gegenwart verschiedener Fluoxetinkonzentrationen in metabolisch aktiven Synaptosomenpräparationen sowie Zellkulturen dieser neuronalen Zelllinie

durchgeführt. Weiterhin kamen Synaptosomenpräparationen aus cerebralem Cortex der Ratte zum Einsatz. Hier zeigte sich jeweils ein relevanter Abbau von *all-trans*-Retinsäure und eine signifikante Hemmung des Abbaus durch Fluoxetin. Die halbmaximalen Hemmkonzentrationen lagen bei 72-75 µM, was aufgrund der lokalen Anreicherung der Substanz im Hirnparenchym durchaus in einem therapeutisch relevanten Bereich liegen dürfte (Karson et al. 1993, Komoroski et al. 1994). In weiteren Untersuchungen an primären neuronalen Kulturen aus Rattencortex konnte nachgewiesen werden, dass die neuroprotektiven Effekte von Fluoxetin gegenüber Glutamat-induzierter Toxizität durch pharmakologische Blockade von RXR-Rezeptoren verschwanden. Unter Einsatz eines RXR-Antagonisten zeigte sich hingegen sogar eine Verstärkung des neuroprotektiven Effektes, sodass davon ausgegangen werden kann, dass ein relevanter Anteil eines Fluoxetin-vermittelten neuroprotektiven Effektes durch RXR-vermitteltes Retinoidsignaling zustande kommt. Ob die Effekte über eine RXR-Homodimerisierung oder Interaktionen mit anderen Kernrezeptoren vermittelt werden, konnte aufgrund des Studiendesigns nicht aufgeklärt werden. Da Fluoxetin neben serotonergen Mechanismen auch dopaminerge Signaltransduktion verstärkt (Ainsworth et al. 1998, Fletcher et al. 2004, Willner et al. 2005) und der Dopamin-D2-Rezeptor aufgrund einer RARE-Sequenz in der Promotorregion über RXR-vermitteltes Signaling induziert wird, ist davon auszugehen, dass die RXR-vermittelten Effekte des Fluoxetins auch für einen Teil der antidepressiven Eigenschaften verantwortlich sein könnten (Samad et al. 1997, Krzyzosiak et al. 2010). Weiterhin könnte auch durch weitere pleiotrope Effekte einer veränderten Retinsäurehomöostase ein antidepressiver Effekt des Fluoxetins vermittelt werden.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.

<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.

<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm*, 122: 1329-38.
<https://doi.org/10.1007/s00702-015-1407-3>.

3. Diskussion

3.1. Neuronaler CYP450-Metabolismus: Relevanz für Retinsäurehomöostase

In dieser Arbeit wurde zunächst systematisch eine Rolle lokaler pharmakokinetischer Interaktionen im Retinsäuresignaling des ZNS erarbeitet. Die Ergebnisse der ersten Arbeit zur Untersuchung lokaler pharmakokinetischer Interaktionen sind im Hinblick auf die Tatsache, dass sich ZNS-gängige Arzneimittel in der Regel aufgrund ihres lipophilen Charakters im ZNS-Gewebe anreichern in mehrfacher Hinsicht von besonderer Relevanz. Durch die lokale Anreicherung entstehen einerseits vergleichsweise hohe Gewebsspiegel im ZNS, andererseits sind die Substanzen hiermit bspw. dem hepatischen Metabolismus nur noch bedingt zugänglich. In diesem Zusammenhang kommt möglicherweise auch einem lokalen Xenobiotikametabolismus im ZNS eine Bedeutung zu (Miksys and Tyndale 2013, McMillan and Tyndale 2018, McMillan et al. 2019). Die Expression von Xenobiotika-metabolisierenden CYP450 Isozymen in neuronalem Gewebe ist seit längerem bekannt, der relative Beitrag dieser Enzyme zum Abbau bestimmter psychotroper Substanzen oder die Auswirkungen des hirnlukalen Metabolismus auf die lokalen ZNS-Gewebsspiegel bzw. die Verteilung der Substanzen innerhalb des ZNS sowie verschiedener Zelltypen ist jedoch weitgehend unbekannt.

Interessanterweise sind diverse im ZNS-Gewebe exprimierte CYP450-Isozyme auch am Metabolismus endogener Substanzen beteiligt. Besonders relevant ist ein CYP450-vermittelter Katabolismus für die parakrinen Effekte endogener Retinoide, welche maßgeblich über den lokalen CYP450-vermittelten Abbau reguliert werden. Vor dem Hintergrund der hohen ZNS-Konzentrationen bestimmter Psychopharmaka kommt insofern für diese Substanzen auch eine direkte, hirnlukale Interaktion mit dem CYP450-System, sowohl in Richtung einer Induktion als auch einer Hemmung, in Betracht. Aus diesem Grunde haben wir in unserer ersten Studie zunächst systematisch die Expression neuronaler und glialer CYP450-Isozyme in etablierten Zellkultursystemen analysiert. In weiteren Schritten konnten wir nachweisen, dass eine Modellsubstanz mit CYP450-induzierenden Eigenschaften auch in neuronalen Zellen eine Induktion bewirken kann (Hellmann-Regen et al. 2012). Dass diese Effekte auch in vivo möglicherweise von funktioneller Relevanz sein können, wurde schließlich an Hand von Einflüssen auf das CYP-regulierte lokale Retinoidsignaling nachgewiesen (Hellmann-Regen et al. 2012). Am Beispiel pro-differenzierender und antiproliferativer Eigenschaften der Retinsäure konnte aufgezeigt werden,

dass eine Induktion von Retinsäure-abbauenden Enzymen einerseits zu einer Reduktion lokaler Retinsäurespiegel führt, andererseits mit einer erhöhten Zellproliferation einhergeht, welche möglicherweise auf den verstärkten Abbau der Retinsäure zurückzuführen ist (Hellmann-Regen et al. 2012).

3.2. Retinsäure als Zeitgeber

Neben der CYP450-vermittelten, oxidativen Inaktivierung ändert sich die biologische Aktivität verschiedener Retinoide auch über *cis-/trans*-Isomerie, da die verschiedenen *cis-trans*-Isomere der Retinoide unterschiedliche Rezeptoraffinitäten aufweisen. *Cis-/trans*-Isomerisierung stellt einerseits den zentralen Mechanismus im Sehzyklus in der Retina dar, andererseits erfolgt auch eine *cis-/trans*-Isomerie gelöster, nicht-proteingebundener Retinoide. Diese wird ebenfalls durch Licht, allerdings im Vergleich zur Retina kurzwelligerem Licht im Bereich von 300-350 nm vermittelt. Da beispielsweise Retinsäuren auch in gelöster Form wichtige Eigenschaften als biologische Zeitgeber vermitteln können (Golini et al. 2012, Sherman et al. 2012, Takeda et al. 2012), untersuchten wir systematisch den Einfluss des Spektrums verschiedener häufig verwendeter Leuchtmittel auf die Photoisomerisierung von *all-trans*-Retinsäure sowie mögliche funktionelle Auswirkungen einer Photoisomerisierung. Während kurzwelliges Licht, wie es für die Photoisomerisierung gelöster *at*-RA erforderlich ist unter natürlichen Bedingungen nur während der Tagphase durch das Sonnenlicht vorkommt, weisen verschiedene moderne Leuchtmittel dieses Spektrum ebenfalls auf. Dies führt in exponierten Organismen auch in der Nachtphase zu einer Exposition gegenüber kurzwelligem Licht, was sich wiederum funktionell über eine Beeinflussung der Photoisomerisierung endogener Retinoide auswirken könnte. Eine solche Auswirkung beträfe nicht nur bspw. nachtaktive Insekten oder Vögel im Rahmen einer Exposition über bspw. Straßenbeleuchtungen mit hohem UV-Anteil, sondern auch den Menschen, sofern er einer nächtlichen Exposition im relevanten spektralen Bereich ausgesetzt ist.

Hinsichtlich der verschiedenen Leuchtmitteltypen ist für sog. Neonbeleuchtung ein hoher UV-Anteil bekannt und gut untersucht. Kompakte Fluoreszenzlampen hingegen, welche aus Gründen eines geringeren Energieverbrauchs zwischenzeitlich traditionelle Glühfadenleuchten ablösen sollten, sind in dieser Hinsicht weniger gut untersucht. Wir untersuchten entsprechend zunächst die Spektren verschiedener vergleichbarer, im häuslichen Umfeld eingesetzter

Leuchtmittel und erfassten schließlich, wie sich die Exposition mit Licht verschiedener Leuchtmittel auf die Photoisomerisierung der Retinsäure in Zellkultursystemen auswirkt (Hellmann-Regen et al. 2013a).

Zusammengefasst konnten wir nachweisen, dass auch die kompakten Fluoreszenzlampen mit warm-weißem Spektrum einen vergleichsweise hohen UV-A-Anteil aufwiesen. Ferner konnten wir aufzeigen, dass dieser Bereich des Spektrums für eine ausgeprägte Photoisomerisierung der biologisch aktiven *all-trans*-Retinsäure in die biologisch inaktive 13-*cis*-Retinsäure verantwortlich ist. In funktionellen Bioassays konnte auch die biologische Relevanz dieses Prozesses nachgewiesen und somit ein direkter lichtvermittelter Einfluss unterschiedlicher Leuchtmittel auf zentrale biologische Prozesse in einer Zellkultur aufgezeigt werden (Hellmann-Regen et al. 2013a). Diese Erkenntnisse sind möglicherweise in Zusammenhang mit dem saisonalen Auftreten psychischer Störungen wie beispielsweise depressiver Störungen von Relevanz, da Veränderungen der Retinsäurehomöostase mit dem Auftreten depressiver Störungen assoziiert sind (Bremner et al. 2012). Ferner ist auch für das Auftreten schizophrener Erkrankungen ein saisonaler Aspekt beschrieben (Jones and Frei 1979), was vor dem Hintergrund der Retinsäurehypothese der Schizophrenie neben einer saisonal variablen Anfälligkeit gegenüber Infekten ggfs. auch über eine lichtabhängige Veränderung des endogenen Retinsäuresignalings zu erklären sein könnte (Reay and Cairns 2019).

3.3. Retinsäurehomöostase und Mikroglia

In der nachfolgenden Arbeit konnten wir erstmalig zeigen, dass eine proinflammatorische Aktivierung kultivierter Mikroglia mit Lipopolysacchariden (LPS) mit einer Induktion des lokalen Abbaus von *all-trans*-Retinsäure einhergeht (Hellmann-Regen et al. 2013b). Hierdurch kommt es zu einer Reduktion der lokalen Retinsäurespiegel und somit zu einer direkten Auswirkung auf die lokale Retinsäurehomöostase. Die hiermit einhergehende Veränderung des Mikromilieus in der Umgebung aktivierter Mikroglia könnte somit zu einer Verstärkung einer proinflammatorischen Aktivierung und einer Veränderung des lokalen Retinsäuresignalings auch in angrenzenden neuronalen Zellen führen. Dass dem lokalen mikroglialen Retinsäureabbau eine zentrale Rolle in der Regulierung der proinflammatorischen Aktivierbarkeit zukommt, konnte schließlich durch pharmakologische Hemmung des Retinsäureabbaus nachgewiesen werden. So konnte bereits durch Applikation

eines spezifischen Retinsäure-Abbau-Inhibitors (sog. „Retinoic Acid Metabolism Blocking Agent“; RAMBA) ohne Zugabe von Retinsäure ein antiinflammatorischer Effekt beobachtet werden, wie er auch durch Applikation reiner Retinsäure erreicht wird (Hellmann-Regen et al. 2013b). Diese Ergebnisse waren aufgrund einer möglichen Generalisierbarkeit der Effekte von besonderer Relevanz auch für nachfolgende Untersuchungen. Dass der lokale Abbau von Retinsäure einen zentralen Schritt in der Regulation lokaler Gewebsspiegel darstellt, ist zwar seit langem bekannt, dass aber der lokale Abbau innerhalb der Zielzelle selbst als Teil eines Regelkreises in Erscheinung tritt, war zumindest für Mikrogliazellen bisher unbekannt. Da Retinsäure neben den spezifisch induzierbaren CYP450 Isozymen (CYP26) auch über eine Reihe anderer Isozyme (CYP 2C8, 2C9, 2C19, 3A4, 1A2) und ggfs. noch weitere Isozyme abgebaut wird, untersuchten wir auch die Expression weiterer CYP450 Isozyme, für welche teilweise auch eine Induktion nach inflammatorischer Stimulation aufgezeigt werden konnte. In der Zusammenschau der Befunde lag nahe, dass Substanzen, für welche eine Induktion oder Hemmung von im ZNS exprimierten CYP450 Isozymen beschrieben ist, auch eine Auswirkung auf lokale Retinsäurespiegel haben könnten. In den weiteren nachfolgenden Arbeiten sind wir dieser Frage systematisch nachgegangen.

3.4. Retinoidsignaling über lokale pharmakokinetische Interaktionen

Auf der Suche nach Substanzen, die über eine lokale pharmakokinetische Interaktion lokales Retinoidsignaling verstärken könnten, widmeten wir uns zunächst der Therapie der Akne, welche zu einer der relevantesten Indikationen einer Therapie mit Retinoiden gehört. Hier stellten wir die Hypothese auf, dass die ebenfalls erfolgreich in der Aknetherapie eingesetzten Tetrazyklinantibiotika sowie das Antibiotikum Erythromycin, für welches wir bereits zuvor retinoiderge Effekte aufzeigen konnten (Hellmann-Regen et al. 2012), ihrerseits retinoiderge Effekte über eine Hemmung lokalen Retinoidabbaus vermitteln könnten. In Präparationen metabolisch aktiver Mikrosomen aus Rattenhaut konnten wir für das Tetrazyklin Minocyclin, welches für seine antiinflammatorischen Eigenschaften und hemmenden Effekte auf Mikroglia-Aktivierung bekannt ist, einen deutlichen Effekt auf den Abbau von Retinsäure nachweisen (Regen et al. 2015). Auch die in humanen Keratinozytenkulturen aus Vorläufern synthetisierte *all-trans*-Retinsäure stieg in Gegenwart verschiedener Minocyclinkonzentrationen konzentrationsabhängig an.

Neben Akne und Promyelozytenleukämie zeigt sich auch bei diversen Malignomen, insbesondere auch beim Prostatakarzinom, häufig eine Veränderung im Retinoidsignaling in Richtung eines gesteigerten Abbaus. In diesem Zusammenhang konnten wir experimentell nachweisen, dass eine Behandlung etablierter Prostatakarzinomzelllinien mit Minocyclin einerseits zu einem Anstieg lokaler Retinsäurespiegel, andererseits zu einer deutlichen Reduktion der Zellproliferation führte (Regen et al. 2014).

Minocyclin ist neben seiner antiinflammatorischen Eigenschaften in der Therapie der Akne auch bekannt für seinen hemmenden Einfluss auf die proinflammatorische Aktivierung von Mikroglia. Unter der Annahme, dass Minocyclin auch im ZNS zu einer Zunahme der bekanntermaßen antiinflammatorisch wirkenden Retinsäure führen könnte, untersuchten wir diesen Aspekt in einer folgenden Studie. Im metabolisch aktiven Synaptosomenpräparationen aus murinem Hirngewebe konnten wir eine konzentrationsabhängige Hemmung des hirnlukalen Retinsäureabbaus durch Minocyclin nachweisen (Regen et al. 2016). Auch in humanen Kulturen mikroglia-artiger Zellen konnte ein über retinoiderge Mechanismen vermittelter antientzündlicher Effekt des Minocyclins nachgewiesen werden (Clemens et al. 2018a).

Aufbauend auf diesen Befunden und Annahmen konnten wir in nachfolgenden Untersuchungen auch für das Antidepressivum Fluoxetin, eine Substanz mit vielfach belegten pleiotropen Effekten, eine direkte Interaktion mit dem zerebralen Retinsäuresignaling aufzeigen. Fluoxetin nimmt in der Klasse der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer eine besondere Rolle ein, da es einerseits durch eine vergleichsweise lange Halbwertszeit auffällt, andererseits ausgeprägte Interaktionen mit dem CYP450-System aufweist. Weiterhin zeigen sich in verschiedenen präklinischen und klinischen Settings neuroprotektive Eigenschaften unabhängig eines möglichen antidepressiven Effektes (Pariante et al. 2001, Chollet et al. 2011), sodass wir die Hypothese einer Interaktion mit lokalem Retinsäureabbau aufstellten. In neuronalen Zellmodellen und Untersuchungen an metabolisch aktiven Synaptosomenpräparationen aus murinem Hirngewebe konnten wir schließlich eine deutliche Hemmung des Retinsäureabbaus durch Fluoxetin nachweisen (Hellmann-Regen et al. 2015). Vor dem Hintergrund der zentralen Rolle lokalen Retinoidsignaling in der Regulation synaptischer Plastizität ist davon auszugehen, dass eine substanzinduzierte Veränderung lokaler Retinsäuregradienten sich unmittelbar auf die assoziierten Prozesse der synaptischen Plastizität auswirkt.

Veränderungen der synaptischen Plastizität unter Fluoxetin könnten somit, zumindest teilweise, über eine Veränderung lokaler Retinoidhomöostase erklärt werden. Weiterhin könnte eine lokale Verstärkung des Retinoidsignalings durch Fluoxetin für die mehrfach beschriebenen anti-entzündlichen Effekte dieses Antidepressivums in Frage kommen (Chung et al. 2011, Yuan et al. 2012, Zhang et al. 2012).

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit konnten mehrere Aspekte der zerebralen Retinoidhomöostase im adulten ZNS aufgezeigt werden. Zunächst konnte experimentell nachgewiesen werden, dass humane neuronale Zellkulturen sowie murine Mikroglia in funktionell relevantem Ausmaß CYP450-Isozyme exprimieren, welche sowohl hemm- als auch induzierbar sind und einen relevanten Beitrag zum Abbau endogener Retinsäuren leisten. Während die zentrale Funktion von CYP450 Isozymen in neuronalen Zellen nicht abschließend geklärt ist, konnte hier am Beispiel der Retinoidhomöostase exemplarisch aufgezeigt werden, dass sich Änderungen der CYP-Aktivität in Neuronen als auch Mikroglia über differenziellen Abbau endogener Liganden wie der Retinsäure auf neuronale Funktionen auswirken können (Hellmann-Regen et al. 2012). Auch ein direkter, funktionell relevanter Einfluss von Licht unterschiedlicher Wellenlängen auf die chemischen und biologischen Eigenschaften von Retinoiden konnte dargestellt werden (Hellmann-Regen et al. 2013a). Ferner konnte gezeigt werden, dass eine Modulation des CYP450-vermittelten Abbaus von Retinsäure sich signifikant auf die Retinoidhomöostase auswirkt und somit das CYP450-System als therapeutisches Target im ZNS in Frage kommt (Hellmann-Regen et al. 2013b).

Abschließend konnte zunächst am Beispiel des pleiotropen, antientzündlichen Minocyclins sowie am Beispiel des ebenfalls antientzündlichen Fluoxetins aufgezeigt werden, dass beide Substanzen über eine signifikante Hemmung spezifischen und unspezifischen Retinsäurekatabolismus zu einer Steigerung lokaler Retinsäurespiegel führen (Regen et al. 2014, Hellmann-Regen et al. 2015, Regen et al. 2015, Regen et al. 2016). Es liegt somit nahe, dass über eine lokale pharmakokinetische Interaktion am CYP450-System eine relevante Beeinflussung des Katabolismus endogener Substrate wie beispielsweise der Retinoide stattfindet und der lokale Abbau endogener Retinoide ein vielversprechendes therapeutisches Target darstellen könnte.

5. Literaturverzeichnis

- Abdelhamid, L. and Luo, X. M. 2018. Retinoic Acid, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. *Nutrients* 10(8). doi: 10.3390/nu10081016.
- Ainsworth, K., Smith, S. E., Zetterstrom, T. S., Pei, Q., Franklin, M. and Sharp, T. 1998. Effect of antidepressant drugs on dopamine D1 and D2 receptor expression and dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 140(4): 470-477. doi: 10.1007/s002130050791
- Akamatsu, H., Nishijima, S., Takahashi, M., Ushijima, T. and Asada, Y. 1991a. Effects of subminimal inhibitory concentrations of erythromycin, tetracycline, clindamycin, and minocycline on the neutrophil chemotactic factor production in *Propionibacterium acnes* biotypes 1-5. *J Dermatol* 18(5): 247-251. doi: 10.1111/j.1346-8138.1991.tb03077.x.
- Akamatsu, H., Niwa, Y., Kurokawa, I., Masuda, R., Nishijima, S. and Asada, Y. 1991b. Effects of subminimal inhibitory concentrations of minocycline on neutrophil chemotactic factor production in comedonal bacteria, neutrophil phagocytosis and oxygen metabolism. *Arch Dermatol Res* 283(8): 524-528. doi: 10.1007/bf00371927.
- Alvarez, R., Checa, M., Brun, S., Vinas, O., Mampel, T., Iglesias, R., Giralt, M. and Villarroya, F. 2000. Both retinoic-acid-receptor- and retinoid-X-receptor-dependent signalling pathways mediate the induction of the brown-adipose-tissue-uncoupling-protein-1 gene by retinoids. *Biochem J* 345 Pt 1: 91-97.
- Aoto, J., Nam, C. I., Poon, M. M., Ting, P. and Chen, L. 2008. Synaptic signaling by all-trans retinoic acid in homeostatic synaptic plasticity. *Neuron* 60(2): 308-320. doi: 10.1016/j.neuron.2008.08.012.
- Arendt, K. L., Zhang, Y., Jurado, S., Malenka, R. C., Sudhof, T. C. and Chen, L. 2015a. Retinoic Acid and LTP Recruit Postsynaptic AMPA Receptors Using Distinct SNARE-Dependent Mechanisms. *Neuron* 86(2): 442-456. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.009.
- Arendt, K. L., Zhang, Z., Ganesan, S., Hintze, M., Shin, M. M., Tang, Y., Cho, A., Graef, I. A. and Chen, L. 2015b. Calcineurin mediates homeostatic synaptic plasticity by regulating retinoic acid synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(42): E5744-E5752. doi: 10.1073/pnas.1510239112.
- Balmer, J. E. and Blomhoff, R. 2005. A robust characterization of retinoic acid response elements based on a comparison of sites in three species. *J Steroid Biochem Mol Biol* 96(5): 347-354. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.05.005.
- Bard, D. R. and Lasnitzki, I. 1977. Toxicity of anti-carcinogenic retinoids in organ culture. *Br J Cancer* 35(1): 115-119. doi: 10.1038/bjc.1977.11.
- Barrett, P., Ivanova, E., Graham, E. S., Ross, A. W., Wilson, D., Ple, H., Mercer, J. G., Ebling, F. J., Schuhler, S., Dupre, S. M., Loudon, A. and Morgan, P. J. 2006. Photoperiodic regulation of cellular retinol binding protein, CRBP1 [corrected] and nestin in tanycytes of the third ventricle ependymal layer of the Siberian hamster. *J Endocrinol* 191(3): 687-698. doi: 10.1677/joe.1.06929.
- Benfield, P., Heel, R. C. and Lewis, S. P. 1986. Fluoxetine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 32(6): 481-508. doi: 10.2165/00003495-198632060-00002.
- Blomhoff, R. and Blomhoff, H. K. 2006. Overview of retinoid metabolism and function. *J Neurobiol* 66(7): 606-630. doi: 10.1002/neu.20242.
- Blomhoff, R., Eskild, W., Kindberg, G. M., Prydz, K. and Berg, T. 1985. Intracellular transport of endocytosed chylomicron [3H]retinyl ester in rat liver parenchymal cells. Evidence for translocation of a [3H]retinoid from endosomes to endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 260(25): 13566-13570.

- Bomben, V., Holth, J., Reed, J., Cramer, P., Landreth, G. and Noebels, J. 2014. Bexarotene reduces network excitability in models of Alzheimer's disease and epilepsy. *Neurobiol Aging* 35(9): 2091-2095. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.029.
- Bonansco, C. and Fuenzalida, M. 2016. Plasticity of Hippocampal Excitatory-Inhibitory Balance: Missing the Synaptic Control in the Epileptic Brain. *Neural Plast* 2016: 8607038. doi: 10.1155/2016/8607038.
- Bremner, J. D. and McCaffery, P. 2008. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(2): 315-331. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.07.001.
- Bremner, J. D., Shearer, K. D. and McCaffery, P. J. 2012. Retinoic acid and affective disorders: the evidence for an association. *J Clin Psychiatry* 73(1): 37-50. doi: 10.4088/JCP.10r05993.
- Buletic, Z., Soprano, K. J. and Soprano, D. R. 2006. Retinoid targets for the treatment of cancer. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 16(3): 193-210. doi: 10.1615/critrevukargeneexpr.v16.i3.10.
- Cai, W., Wang, J., Hu, M., Chen, X., Lu, Z., Bellanti, J. A. and Zheng, S. G. 2019. All trans-retinoic acid protects against acute ischemic stroke by modulating neutrophil functions through STAT1 signaling. *J Neuroinflammation* 16(1): 175. doi: 10.1186/s12974-019-1557-6.
- Chang, K. S., Trujillo, J. M., Ogura, T., Castiglione, C. M., Kidd, K. K., Zhao, S. R., Freireich, E. J. and Stass, S. A. 1991. Rearrangement of the retinoic acid receptor gene in acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 5(3): 200-204.
- Chaudhry, I. B., Hallak, J., Husain, N., Minhas, F., Stirling, J., Richardson, P., Dursun, S., Dunn, G. and Deakin, B. 2012. Minocycline benefits negative symptoms in early schizophrenia: a randomised double-blind placebo-controlled clinical trial in patients on standard treatment. *J Psychopharmacol* 26(9): 1185-1193. doi: 10.1177/0269881112444941.
- Chiang, M. Y., Misner, D., Kempermann, G., Schikorski, T., Giguere, V., Sucov, H. M., Gage, F. H., Stevens, C. F. and Evans, R. M. 1998. An essential role for retinoid receptors RARbeta and RXRgamma in long-term potentiation and depression. *Neuron* 21(6): 1353-1361. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80654-6.
- Chollet, F., Tardy, J., Albucher, J. F., Thalamas, C., Berard, E., Lamy, C., Bejot, Y., Deltour, S., Jaillard, A., Niclot, P., Guillon, B., Moulin, T., Marque, P., Pariente, J., Arnaud, C. and Loubinoux, I. 2011. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 10(2): 123-130. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8.
- Chowdhury, D. and Hell, J. W. 2018. Homeostatic synaptic scaling: molecular regulators of synaptic AMPA-type glutamate receptors. *F1000Res* 7: 234. doi: 10.12688/f1000research.13561.1.
- Chung, Y. C., Kim, S. R., Park, J. Y., Chung, E. S., Park, K. W., Won, S. Y., Bok, E., Jin, M., Park, E. S., Yoon, S. H., Ko, H. W., Kim, Y. S. and Jin, B. K. 2011. Fluoxetine prevents MPTP-induced loss of dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *Neuropharmacology* 60(6): 963-974. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.043.
- Clemens, V., Regen, F., Le Bret, N., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2018a. Anti-inflammatory effects of minocycline are mediated by retinoid signaling. *BMC Neurosci* 19(1): 58. doi: 10.1186/s12868-018-0460-x.
- Clemens, V., Regen, F., Le Bret, N., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2018b. Retinoic Acid Enhances Apolipoprotein E Synthesis in Human Macrophages. *J Alzheimers Dis* 61(4): 1295-1300. doi: 10.3233/JAD-170823.
- Connor, M. J. and Sidell, N. 1997. Retinoic acid synthesis in normal and Alzheimer diseased brain and human neural cells. *Mol Chem Neuropathol* 30(3): 239-252.
- Corcoran, J. and Maden, M. 1999. Nerve growth factor acts via retinoic acid synthesis to stimulate neurite outgrowth. *Nat Neurosci* 2(4): 307-308. doi: 10.1038/7214.

- Corcoran, J. P., So, P. L. and Maden, M. 2004. Disruption of the retinoid signalling pathway causes a deposition of amyloid beta in the adult rat brain. *Eur J Neurosci* 20(4): 896-902. doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03563.x.
- Correale, J. and Farez, M. F. 2013. Parasite infections in multiple sclerosis modulate immune responses through a retinoic acid-dependent pathway. *J Immunol* 191(7): 3827-3837. doi: 10.4049/jimmunol.1301110.
- Cramer, P. E., Cirrito, J. R., Wesson, D. W., Lee, C. Y., Karlo, J. C., Zinn, A. E., Casali, B. T., Restivo, J. L., Goebel, W. D., James, M. J., Brunden, K. R., Wilson, D. A. and Landreth, G. E. 2012. ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science* 335(6075): 1503-1506. doi: 10.1126/science.1217697.
- Crow, J. A. and Ong, D. E. 1985. Cell-specific immunohistochemical localization of a cellular retinol-binding protein (type two) in the small intestine of rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82(14): 4707-4711. doi: 10.1073/pnas.82.14.4707.
- de Hoog, E., Lukewich, M. K. and Spencer, G. E. 2018. Retinoic acid inhibits neuronal voltage-gated calcium channels. *Cell Calcium* 72: 51-61. doi: 10.1016/j.ceca.2018.02.001.
- Demczuk, M., Huang, H., White, C. and Kipp, J. L. 2016. Retinoic Acid Regulates Calcium Signaling to Promote Mouse Ovarian Granulosa Cell Proliferation. *Biol Reprod* 95(3): 70. doi: 10.1095/biolreprod.115.136986.
- Dheen, S. T., Jun, Y., Yan, Z., Tay, S. S. and Ling, E. A. 2005. Retinoic acid inhibits expression of TNF-alpha and iNOS in activated rat microglia. *Glia* 50(1): 21-31. doi: 10.1002/glia.20153.
- Diab, A., Hussain, R. Z., Lovett-Racke, A. E., Chavis, J. A., Drew, P. D. and Racke, M. K. 2004. Ligands for the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and the retinoid X receptor exert additive anti-inflammatory effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 148(1-2): 116-126. doi: 10.1016/j.jneuroim.2003.11.010.
- Ding, Y., Qiao, A., Wang, Z., Goodwin, J. S., Lee, E. S., Block, M. L., Allsbrook, M., McDonald, M. P. and Fan, G. H. 2008. Retinoic acid attenuates beta-amyloid deposition and rescues memory deficits in an Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Neurosci* 28(45): 11622-11634. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3153-08.2008.
- Duan, Z., Shan, W., Du, H., Xu, M., Feng, J., Qiu, C. and Ling, Y. 2019. Association between serum retinoic acid levels and risk of post-stroke depression in patients with ischemic stroke. *Asian J Psychiatr* 46: 87-91. doi: 10.1016/j.ajp.2019.09.038.
- Duester, G. 2007. Retinoic acid regulation of the somitogenesis clock. *Birth Defects Res C Embryo Today* 81(2): 84-92. doi: 10.1002/bdrc.20092.
- Dutta, A., Sen, T., Banerji, A., Das, S. and Chatterjee, A. 2009. Studies on Multifunctional Effect of All-Trans Retinoic Acid (ATRA) on Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Its Regulatory Molecules in Human Breast Cancer Cells (MCF-7). *J Oncol* 2009: 627840. doi: 10.1155/2009/627840.
- Dutta, A., Sen, T. and Chatterjee, A. 2010. All-trans retinoic acid (ATRA) downregulates MMP-9 by modulating its regulatory molecules. *Cell Adh Migr* 4(3): 409-418. doi: 10.4161/cam.4.3.11682.
- Eady, E. A. and Cove, J. H. 2000. Is acne an infection of blocked pilosebaceous follicles? Implications for antimicrobial treatment. *Am J Clin Dermatol* 1(4): 201-209. doi: 10.2165/00128071-200001040-00001.
- Feng, J., Chen, J., Yan, J., Jones, I. R., Craddock, N., Cook, E. H., Jr., Goldman, D., Heston, L. L. and Sommer, S. S. 2005. Structural variants in the retinoid receptor genes in patients with schizophrenia and other psychiatric diseases. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B(1): 50-53. doi: 10.1002/ajmg.b.30113.
- Fletcher, P. J., Sinyard, J., Salsali, M. and Baker, G. B. 2004. Fluoxetine, but not sertraline or citalopram, potentiates the locomotor stimulant effect of cocaine: possible

- pharmacokinetic effects. *Psychopharmacology (Berl)* 174(3): 406-413. doi: 10.1007/s00213-003-1747-9.
- Freyne, E., Raeymaekers, A., Venet, M., Sanz, G., Wouters, W., De Coster, R. and Wauwe, J. V. 1998. Synthesis of LIAZAL, a retinoic acid metabolism blocking agent (RAMBA) with potential clinical applications in oncology and dermatology. *Bioorg Med Chem Lett* 8(3): 267-272.
- Ghosal, K., Haag, M., Verghese, P. B., West, T., Veenstra, T., Braunstein, J. B., Bateman, R. J., Holtzman, D. M. and Landreth, G. E. 2016. A randomized controlled study to evaluate the effect of bexarotene on amyloid-beta and apolipoprotein E metabolism in healthy subjects. *Alzheimers Dement (N Y)* 2(2): 110-120. doi: 10.1016/j.trci.2016.06.001.
- Giguere, V., Ong, E. S., Segui, P. and Evans, R. M. 1987. Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature* 330(6149): 624-629. doi: 10.1038/330624a0.
- Goldstein, J. A., Socha-Szott, A., Thomsen, R. J., Pochi, P. E., Shalita, A. R. and Strauss, J. S. 1982. Comparative effect of isotretinoin and etretinate on acne and sebaceous gland secretion. *J Am Acad Dermatol* 6(4 Pt 2 Suppl): 760-765. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70066-0.
- Golini, R. S., Delgado, S. M., Navigatore Fonzo, L. S., Ponce, I. T., Lacoste, M. G. and Anzulovich, A. C. 2012. Daily patterns of clock and cognition-related factors are modified in the hippocampus of vitamin A-deficient rats. *Hippocampus* 22(8): 1720-1732. doi: 10.1002/hipo.22007.
- Goncalves, M. B., Clarke, E., Hobbs, C., Malmqvist, T., Deacon, R., Jack, J. and Corcoran, J. P. 2013. Amyloid beta inhibits retinoic acid synthesis exacerbating Alzheimer disease pathology which can be attenuated by an retinoic acid receptor alpha agonist. *Eur J Neurosci* 37(7): 1182-1192. doi: 10.1111/ejn.12142.
- Goodman, A. B. 1994. Retinoid dysregulation as a cause of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151(3): 452-453. doi: 10.1176/ajp.151.3.452b.
- Goodman, A. B. 1995. Chromosomal locations and modes of action of genes of the retinoid (vitamin A) system support their involvement in the etiology of schizophrenia. *Am J Med Genet* 60(4): 335-348. doi: 10.1002/ajmg.1320600415.
- Goodman, A. B. 1996. Retinoid dysregulation may result in abnormal expression of glutamic acid decarboxylase in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 53(7): 653. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830070103015.
- Goodman, A. B. 2006. Retinoid receptors, transporters, and metabolizers as therapeutic targets in late onset Alzheimer disease. *J Cell Physiol* 209(3): 598-603. doi: 10.1002/jcp.20784.
- Goudarzi, F., Sarveazad, A., Mahmoudi, M., Mohammadalipour, A., Chahardoli, R., Malekshah, O. M., Karimi Gorgani, S. and Saboor-Yaraghi, A. A. 2018. Combined effect of retinoic acid and calcium on the in vitro differentiation of human adipose-derived stem cells to adipocytes. *Arch Physiol Biochem* 124(2): 109-118. doi: 10.1080/13813455.2017.1367009.
- Gundersen, T. E. and Blomhoff, R. 2001. Qualitative and quantitative liquid chromatographic determination of natural retinoids in biological samples. *J Chromatogr A* 935(1-2): 13-43. doi: 10.1016/s0021-9673(01)01043-3.
- Harris, E. D., Jr. 1984. Retinoid therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 100(1): 146-147. doi: 10.7326/0003-4819-100-1-146.
- Harris, F. M., Tesseur, I., Brecht, W. J., Xu, Q., Mullendorff, K., Chang, S., Wyss-Coray, T., Mahley, R. W. and Huang, Y. 2004. Astroglial regulation of apolipoprotein E expression in neuronal cells. Implications for Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 279(5): 3862-3868. doi: 10.1074/jbc.M309475200.
- Hellmann-Regen, J., Gertz, K., Uhlemann, R., Colla, M., Endres, M. and Kronenberg, G. 2012. Retinoic acid as target for local pharmacokinetic interaction with modafinil in neural cells. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 262(8): 697-704. doi: 10.1007/s00406-012-0309-8.

- Hellmann-Regen, J., Herzog, I., Fischer, N., Heuser, I. and Regen, F. 2014. Do tetracyclines and erythromycin exert anti-acne effects by inhibition of P450-mediated degradation of retinoic acid? *Exp Dermatol* 23(4): 290-293. doi: 10.1111/exd.12358.
- Hellmann-Regen, J., Heuser, I. and Regen, F. 2013a. UV-A emission from fluorescent energy-saving light bulbs alters local retinoic acid homeostasis. *Photochem Photobiol Sci* 12(12): 2177-2185. doi: 10.1039/c3pp50206f.
- Hellmann-Regen, J., Kronenberg, G., Uhlemann, R., Freyer, D., Endres, M. and Gertz, K. 2013b. Accelerated degradation of retinoic acid by activated microglia. *J Neuroimmunol* 256(1-2): 1-6. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.11.005.
- Hellmann-Regen, J., Uhlemann, R., Regen, F., Heuser, I., Otte, C., Endres, M., Gertz, K. and Kronenberg, G. 2015. Direct inhibition of retinoic acid catabolism by fluoxetine. *J Neural Transm (Vienna)* 122(9): 1329-1338. doi: 10.1007/s00702-015-1407-3.
- Hernandez-Pedro, N., Ordonez, G., Ortiz-Plata, A., Palencia-Hernandez, G., Garcia-Ulloa, A. C., Flores-Estrada, D., Sotelo, J. and Arrieta, O. 2008. All-trans retinoic acid induces nerve regeneration and increases serum and nerve contents of neural growth factor in experimental diabetic neuropathy. *Transl Res* 152(1): 31-37. doi: 10.1016/j.trsl.2008.05.007.
- Hou, L., Ding, C., Chen, Z., Liu, Y., Shi, H., Zou, C., Zhang, H., Lu, Z. and Zheng, D. 2019. Serum Retinoic Acid Level and The Risk of Poststroke Cognitive Impairment in Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28(11): 104352. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104352.
- Hsu, Y. T., Li, J., Wu, D., Sudhof, T. C. and Chen, L. 2019. Synaptic retinoic acid receptor signaling mediates mTOR-dependent metaplasticity that controls hippocampal learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. doi: 10.1073/pnas.1820690116.
- Hull, P. R. and D'Arcy, C. 2003. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol* 4(7): 493-505.
- Isoherranen, N. and Zhong, G. 2019. Biochemical and physiological importance of the CYP26 retinoic acid hydroxylases. *Pharmacol Ther*: 107400. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107400.
- Jeppesen, U., Gram, L. F., Vistisen, K., Loft, S., Poulsen, H. E. and Broesen, K. 1996. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 51(1): 73-78. doi: 10.1007/s002280050163.
- Jetten, A. M., Kang, H. S. and Takeda, Y. 2013. Retinoic acid-related orphan receptors alpha and gamma: key regulators of lipid/glucose metabolism, inflammation, and insulin sensitivity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 4: 1. doi: 10.3389/fendo.2013.00001.
- Jones, I. H. and Frei, D. 1979. Seasonal births in schizophrenia. A southern hemisphere study using matched pairs. *Acta Psychiatr Scand* 59(2): 164-172. doi: 10.1111/j.1600-0447.1979.tb06958.x.
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J. and Insel, T. R. 2015. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67.
- Karson, C. N., Newton, J. E., Livingston, R., Jolly, J. B., Cooper, T. B., Sprigg, J. and Komoroski, R. A. 1993. Human brain fluoxetine concentrations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5(3): 322-329. doi: 10.1176/jnp.5.3.322
- Katsuki, H., Kurimoto, E., Takemori, S., Kurauchi, Y., Hisatsune, A., Isohama, Y., Izumi, Y., Kume, T., Shudo, K. and Akaike, A. 2009. Retinoic acid receptor stimulation protects midbrain dopaminergic neurons from inflammatory degeneration via BDNF-mediated signaling. *J Neurochem* 110(2): 707-718. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06171.x.
- Keshavan, M. S., Mehta, U. M., Padmanabhan, J. L. and Shah, J. L. 2015. Dysplasticity, metaplasticity, and schizophrenia: Implications for risk, illness, and novel interventions. *Dev Psychopathol* 27(2): 615-635. doi: 10.1017/S095457941500019X.

- Khandelwal, A., Gediya, L. and Njar, V. 2008. MS-275 synergistically enhances the growth inhibitory effects of RAMBA VN/66-1 in hormone-insensitive PC-3 prostate cancer cells and tumours. *Br J Cancer* 98(7): 1234-1243. doi: 10.1038/sj.bjc.6604295.
- Kiefer, F. W., Vernochet, C., O'Brien, P., Spoerl, S., Brown, J. D., Nallamshetty, S., Zeyda, M., Stulnig, T. M., Cohen, D. E., Kahn, C. R. and Plutzky, J. 2012. Retinaldehyde dehydrogenase 1 regulates a thermogenic program in white adipose tissue. *Nat Med* 18(6): 918-925. doi: 10.1038/nm.2757.
- Kim, B., Lee, J. H., Yang, M. S., Jou, I. and Joe, E. H. 2008. Retinoic acid enhances prostaglandin E2 production through increased expression of cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 in rat brain microglia. *J Neurosci Res* 86(6): 1353-1360. doi: 10.1002/jnr.21593.
- Komorowski, R. A., Newton, J. E., Cardwell, D., Sprigg, J., Pearce, J. and Karson, C. N. 1994. In vivo 19F spin relaxation and localized spectroscopy of fluoxetine in human brain. *Magn Reson Med* 31(2): 204-211.
- Koryakina, A., Aeberhard, J., Kiefer, S., Hamburger, M. and Kuenzi, P. 2009. Regulation of secretases by all-trans-retinoic acid. *FEBS J* 276(9): 2645-2655. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.06992.x.
- Kronenberg, G., Balkaya, M., Prinz, V., Gertz, K., Ji, S., Kirste, I., Heuser, I., Kampmann, B., Hellmann-Regen, J. and Gass, P. 2012. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression. *Biological psychiatry* 72(4): 273-281.
- Krzyzosiak, A., Szyszka-Niagolov, M., Wietrzyk, M., Gobaille, S., Muramatsu, S. and Krezel, W. 2010. Retinoid x receptor gamma control of affective behaviors involves dopaminergic signaling in mice. *Neuron* 66(6): 908-920. doi: 10.1016/j.neuron.2010.05.004.
- Lalevee, S., Anno, Y. N., Chatagnon, A., Samarut, E., Poch, O., Laudet, V., Benoit, G., Lecompte, O. and Rochette-Egly, C. 2011. Genome-wide in silico identification of new conserved and functional retinoic acid receptor response elements (direct repeats separated by 5 bp). *J Biol Chem* 286(38): 33322-33334. doi: 10.1074/jbc.M111.263681.
- Landy, D. 1985. Pibloktoq (hysteria) and Inuit nutrition: possible implication of hypervitaminosis A. *Soc Sci Med* 21(2): 173-185. doi: 10.1016/0277-9536(85)90087-5.
- Lehman, P. A., Slattery, J. T. and Franz, T. J. 1988. Percutaneous absorption of retinoids: influence of vehicle, light exposure, and dose. *J Invest Dermatol* 91(1): 56-61. doi: 10.1111/1523-1747.ep12463289.
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Kovalyonok, E., Shleifer, T., Goodman, A. B. and Ritsner, M. S. 2008. Bexarotene as add-on to antipsychotic treatment in schizophrenia patients: a pilot open-label trial. *Clin Neuropharmacol* 31(1): 25-33. doi: 10.1097/WNF.0b013e31806450da.
- Lerner, V., Miodownik, C., Gibel, A., Sirota, P., Bush, I., Elliot, H., Benatov, R. and Ritsner, M. S. 2013. The retinoid X receptor agonist bexarotene relieves positive symptoms of schizophrenia: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Psychiatry* 74(12): 1224-1232. doi: 10.4088/JCP.12m08160.
- Levkovitz, Y., Mendlovich, S., Riwkes, S., Braw, Y., Levkovitch-Verbin, H., Gal, G., Fennig, S., Treves, I. and Kron, S. 2010. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 71(2): 138-149. doi: 10.4088/JCP.08m04666yel.
- Liberman, A. R., Kwon, S. B., Vu, H. T., Filipowicz, A., Ay, A. and Ingram, K. K. 2017. Circadian Clock Model Supports Molecular Link Between PER3 and Human Anxiety. *Sci Rep* 7(1): 9893. doi: 10.1038/s41598-017-07957-4.
- Lim, C. M., Kim, S. W., Park, J. Y., Kim, C., Yoon, S. H. and Lee, J. K. 2009. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *J Neurosci Res* 87(4): 1037-1045. doi: 10.1002/jnr.21899.

- Loweth, J. A., Reimers, J. M., Caccamise, A., Stefanik, M. T., Woo, K. K. Y., Chauhan, N. M., Werner, C. T. and Wolf, M. E. 2018. mGlu1 tonically regulates levels of calcium-permeable AMPA receptors in cultured nucleus accumbens neurons through retinoic acid signaling and protein translation. *Eur J Neurosci*. doi: 10.1111/ejn.14151.
- Maden, M. 2007. Retinoic acid in the development, regeneration and maintenance of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 8(10): 755-765. doi: 10.1038/nrn2212.
- Maghsoodi, B., Poon, M. M., Nam, C. I., Aoto, J., Ting, P. and Chen, L. 2008. Retinoic acid regulates RARalpha-mediated control of translation in dendritic RNA granules during homeostatic synaptic plasticity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(41): 16015-16020. doi: 10.1073/pnas.0804801105.
- Matsushita, H., Hijioka, M., Hisatsune, A., Isohama, Y., Shudo, K. and Katsuki, H. 2011. A retinoic acid receptor agonist Am80 rescues neurons, attenuates inflammatory reactions, and improves behavioral recovery after intracerebral hemorrhage in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 31(1): 222-234. doi: 10.1038/jcbfm.2010.80.
- McMillan, D. M., Miksys, S. and Tyndale, R. F. 2019. Rat brain CYP2D activity alters in vivo central oxycodone metabolism, levels and resulting analgesia. *Addict Biol* 24(2): 228-238. doi: 10.1111/adb.12590.
- McMillan, D. M. and Tyndale, R. F. 2018. CYP-mediated drug metabolism in the brain impacts drug response. *Pharmacol Ther* 184: 189-200. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.008.
- McSorley, L. C. and Daly, A. K. 2000. Identification of human cytochrome P450 isoforms that contribute to all-trans-retinoic acid 4-hydroxylation. *Biochem Pharmacol* 60(4): 517-526. doi: 10.1016/s0006-2952(00)00356-7
- Mey, J., D, J. M., Brook, G., Liu, R. H., Zhang, Y. P., Koopmans, G. and McCaffery, P. 2005. Retinoic acid synthesis by a population of NG2-positive cells in the injured spinal cord. *Eur J Neurosci* 21(6): 1555-1568. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03928.x
- Mihaly, J., Gericke, J., Aydemir, G., Weiss, K., Carlsen, H., Blomhoff, R., Garcia, J. and Ruhl, R. 2012. Reduced retinoid signaling in the skin after systemic retinoid-X receptor ligand treatment in mice with potential relevance for skin disorders. *Dermatology* 225(4): 304-311. doi: 10.1159/000345496.
- Miksys, S. and Tyndale, R. F. 2013. Cytochrome P450-mediated drug metabolism in the brain. *J Psychiatry Neurosci* 38(3): 152-163. doi: 10.1503/jpn.120133.
- Miller, A. H. and Raison, C. L. 2016. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 16(1): 22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5.
- Miyaoka, T., Yasukawa, R., Yasuda, H., Hayashida, M., Inagaki, T. and Horiguchi, J. 2008. Minocycline as adjunctive therapy for schizophrenia: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 31(5): 287-292. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181593d45.
- Miyazaki, S., Taniguchi, H., Moritoh, Y., Tashiro, F., Yamamoto, T., Yamato, E., Ikegami, H., Ozato, K. and Miyazaki, J. 2010. Nuclear hormone retinoid X receptor (RXR) negatively regulates the glucose-stimulated insulin secretion of pancreatic β -cells. *Diabetes* 59(11): 2854-2861. doi: 10.2337/db09-1897.
- Monk, E., Shalita, A. and Siegel, D. M. 2011. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res* 63(2): 130-145. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.007.
- Munoz-Cabrera, J. M., Sandoval-Hernandez, A. G., Nino, A., Baez, T., Bustos-Rangel, A., Cardona-Gomez, G. P., Munera, A. and Arboleda, G. 2019. Bexarotene therapy ameliorates behavioral deficits and induces functional and molecular changes in very-old Triple Transgenic Mice model of Alzheimer s disease. *PLoS One* 14(10): e0223578. doi: 10.1371/journal.pone.0223578.
- Murayama, A., Suzuki, T. and Matsui, M. 1997. Photoisomerization of retinoic acids in ethanol under room light: a warning for cell biological study of geometrical isomers of retinoids. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 43(2): 167-176. doi: 10.3177/jnsv.43.167.

- Nadin, L. and Murray, M. 1999. Participation of CYP2C8 in retinoic acid 4-hydroxylation in human hepatic microsomes. *Biochem Pharmacol* 58(7): 1201-1208. doi: 10.1016/s0006-2952(99)00192-6.
- Nakahata, Y., Akashi, M., Trcka, D., Yasuda, A. and Takumi, T. 2006. The in vitro real-time oscillation monitoring system identifies potential entrainment factors for circadian clocks. *BMC Mol Biol* 7: 5. doi: 10.1186/1471-2199-7-5.
- Napoli, J. L. 2012. Physiological insights into all-trans-retinoic acid biosynthesis. *Biochim Biophys Acta* 1821(1): 152-167. doi: 10.1016/j.bbali.2011.05.004.
- Navigatore-Fonzo, L. S., Golini, R. L., Ponce, I. T., Delgado, S. M., Plateo-Pignatari, M. G., Gimenez, M. S. and Anzulovich, A. C. 2013. Retinoic acid receptors move in time with the clock in the hippocampus. Effect of a vitamin-A-deficient diet. *J Nutr Biochem* 24(5): 859-867. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.05.006.
- Neuhofer, D. and Kalivas, P. 2018. Metaplasticity at the addicted tetrapartite synapse: A common denominator of drug induced adaptations and potential treatment target for addiction. *Neurobiol Learn Mem* 154: 97-111. doi: 10.1016/j.nlm.2018.02.007.
- Ng, C. H., Tam, M. M., Celi, E., Tate, B. and Schweitzer, I. 2002. Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas J Dermatol* 43(4): 262-268.
- Niles, R. M. 2004. Signaling pathways in retinoid chemoprevention and treatment of cancer. *Mutat Res* 555(1-2): 81-96. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2004.05.020.
- Njar, V. C., Gediya, L., Purushottamachar, P., Chopra, P., Vasaitis, T. S., Khandelwal, A., Mehta, J., Huynh, C., Belosay, A. and Patel, J. 2006. Retinoic acid metabolism blocking agents (RAMBAs) for treatment of cancer and dermatological diseases. *Bioorg Med Chem* 14(13): 4323-4340.
- Nuclear Receptors Nomenclature, C. 1999. A unified nomenclature system for the nuclear receptor superfamily. *Cell* 97(2): 161-163. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80726-6.
- O'Reilly, K. C., Shumake, J., Gonzalez-Lima, F., Lane, M. A. and Bailey, S. J. 2006. Chronic administration of 13-cis-retinoic acid increases depression-related behavior in mice. *Neuropsychopharmacology* 31(9): 1919-1927. doi: 10.1038/sj.npp.1300998.
- Pariante, J., Loubinoux, I., Carel, C., Albucher, J. F., Leger, A., Manelfe, C., Rascol, O. and Chollet, F. 2001. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 50(6): 718-729. doi: 10.1002/ana.1257.
- Park, S. H., Lim, J. S. and Jang, K. L. 2011. All-trans retinoic acid induces cellular senescence via upregulation of p16, p21, and p27. *Cancer Lett* 310(2): 232-239. doi: 10.1016/j.canlet.2011.07.009.
- Peck, G. L., Olsen, T. G., Butkus, D., Pandya, M., Arnaud-Battandier, J., Gross, E. G., Windhorst, D. B. and Cheripko, J. 1982. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 6(4 Pt 2 Suppl): 735-745. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70063-5.
- Petkovich, M., Brand, N. J., Krust, A. and Chambon, P. 1987. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 330(6147): 444-450. doi: 10.1038/330444a0.
- Pirie, A. 1956. Vitamin deficiency and vision. *Br Med Bull* 12(1): 32-34. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a069510.
- Plewig, G., Nikolowski, J. and Wolff, H. H. 1982. Action of isotretinoin in acne rosacea and gram-negative folliculitis. *J Am Acad Dermatol* 6(4 Pt 2 Suppl): 766-785. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70067-2.
- Radomska-Pandya, A., Chen, G., Czernik, P. J., Little, J. M., Samokyszyn, V. M., Carter, C. A. and Nowak, G. 2000. Direct interaction of all-trans-retinoic acid with protein kinase C (PKC). Implications for PKC signaling and cancer therapy. *J Biol Chem* 275(29): 22324-22330. doi: 10.1074/jbc.M907722199.

- Reay, W. R., Atkins, J. R., Quide, Y., Carr, V. J., Green, M. J. and Cairns, M. J. 2018. Polygenic disruption of retinoid signalling in schizophrenia and a severe cognitive deficit subtype. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-018-0305-0.
- Reay, W. R. and Cairns, M. J. 2019. The role of the retinoids in schizophrenia: genomic and clinical perspectives. *Mol Psychiatry*. doi: 10.1038/s41380-019-0566-2.
- Regen, F., Heuser, I., Herzog, I. and Hellmann-Regen, J. 2014. Striking growth-inhibitory effects of minocycline on human prostate cancer cell lines. *Urology* 83(2): 509. e501-509. e506. doi: 10.1016/j.urology.2013.10.029.
- Regen, F., Hildebrand, M., Le Bret, N., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2015. Inhibition of retinoic acid catabolism by minocycline: evidence for a novel mode of action? *Exp Dermatol* 24(6): 473-476. doi: 10.1111/exd.12692.
- Regen, F., Le Bret, N., Hildebrand, M., Herzog, I., Heuser, I. and Hellmann-Regen, J. 2016. Inhibition of brain retinoic acid catabolism: a mechanism for minocycline's pleiotropic actions? *World J Biol Psychiatry* 17(8): 634-640. doi: 10.3109/15622975.2015.1036116.
- Ross, S. A., McCaffery, P. J., Drager, U. C. and De Luca, L. M. 2000. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev* 80(3): 1021-1054. doi: 10.1152/physrev.2000.80.3.1021
- Sager, J. E., Lutz, J. D., Foti, R. S., Davis, C., Kunze, K. L. and Isoherranen, N. 2014. Fluoxetine- and norfluoxetine-mediated complex drug-drug interactions: in vitro to in vivo correlation of effects on CYP2D6, CYP2C19, and CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* 95(6): 653-662. doi: 10.1038/clpt.2014.50.
- Samad, T. A., Krezel, W., Chambon, P. and Borrelli, E. 1997. Regulation of dopaminergic pathways by retinoids: activation of the D2 receptor promoter by members of the retinoic acid receptor-retinoid X receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(26): 14349-14354. doi: 10.1073/pnas.94.26.14349.
- Schroeder, M. and Zouboulis, C. C. 2007. All-trans-retinoic acid and 13-cis-retinoic acid: pharmacokinetics and biological activity in different cell culture models of human keratinocytes. *Horm Metab Res* 39(2): 136-140. doi: 10.1055/s-2007-961813.
- Seggie, J., MacMillan, H., Griffith, L., Shannon, H. S., Martin, J., Simpson, J. and Steiner, M. 1991. Retinal pigment epithelium response and the use of the EOG and Arden Ratio in depression. *Psychiatry Res* 36(2): 175-185. doi: 10.1016/0165-1781(91)90129-d.
- Shearer, K. D., Goodman, T. H., Ross, A. W., Reilly, L., Morgan, P. J. and McCaffery, P. J. 2010. Photoperiodic regulation of retinoic acid signaling in the hypothalamus. *J Neurochem* 112(1): 246-257. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06455.x.
- Shearer, K. D., Stoney, P. N., Nanescu, S. E., Helfer, G., Barrett, P., Ross, A. W., Morgan, P. J. and McCaffery, P. 2012. Photoperiodic expression of two RALDH enzymes and the regulation of cell proliferation by retinoic acid in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 122(4): 789-799. doi: 10.1111/j.1471-4159.2012.07824.x.
- Shearman, D. J. 1978. Vitamin A and Sir Douglas Mawson. *Br Med J* 1(6108): 283-285. doi: 10.1136/bmj.1.6108.283.
- Sheeba, C. J., Palmeirim, I. and Andrade, R. P. 2012. Retinoic acid signaling regulates embryonic clock hairy2 gene expression in the developing chick limb. *Biochem Biophys Res Commun* 423(4): 889-894. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.077.
- Sherman, H., Gutman, R., Chapnik, N., Meylan, J., le Coutre, J. and Froy, O. 2012. All-trans retinoic acid modifies the expression of clock and disease marker genes. *J Nutr Biochem* 23(3): 209-217. doi: 10.1016/j.jnutbio.2010.11.017.
- Shirai, H., Oishi, K. and Ishida, N. 2006. Bidirectional CLOCK/BMAL1-dependent circadian gene regulation by retinoic acid in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 351(2): 387-391. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.031.
- Silverman, A. K., Ellis, C. N. and Voorhees, J. J. 1987. Hypervitaminosis A syndrome: a paradigm of retinoid side effects. *J Am Acad Dermatol* 16(5 Pt 1): 1027-1039. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70133-9.

- Solt, L. A., Kojetin, D. J. and Burris, T. P. 2011. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis. *Future Med Chem* 3(5): 623-638. doi: 10.4155/fmc.11.9.
- Sporn, M. B., Dunlop, N. M., Newton, D. L. and Henderson, W. R. 1976. Relationships between structure and activity of retinoids. *Nature* 263(5573): 110-113. doi: 10.1038/263110a0.
- Sporn, M. B. and Roberts, A. B. 1985. What is a retinoid? *Ciba Found Symp* 113: 1-5.
- Suzuki, T., Kunchala, S. R., Matsui, M. and Murayama, A. 1998. Molecular flexibility of retinoic acid under white fluorescent light. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* 44(6): 729-736.
- Takamura, R., Watamura, N., Nikkuni, M. and Ohshima, T. 2017. All-trans retinoic acid improved impaired proliferation of neural stem cells and suppressed microglial activation in the hippocampus in an Alzheimer's mouse model. *J Neurosci Res* 95(3): 897-906. doi: 10.1002/jnr.23843.
- Takeda, Y., Jothi, R., Birault, V. and Jetten, A. M. 2012. RORgamma directly regulates the circadian expression of clock genes and downstream targets in vivo. *Nucleic Acids Res* 40(17): 8519-8535. doi: 10.1093/nar/gks630.
- Teruel, T., Hernandez, R., Benito, M. and Lorenzo, M. 2003. Rosiglitazone and retinoic acid induce uncoupling protein-1 (UCP-1) in a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent manner in fetal primary brown adipocytes. *J Biol Chem* 278(1): 263-269. doi: 10.1074/jbc.M207200200.
- Thatcher, J. E. and Isoherranen, N. 2009. The role of CYP26 enzymes in retinoic acid clearance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5(8): 875-886. doi: 10.1517/17425250903032681.
- Toulouse, A., Rochefort, D., Roussel, J., Joober, R. and Rouleau, G. A. 2003. Molecular cloning and characterization of human RAI1, a gene associated with schizophrenia. *Genomics* 82(2): 162-171. doi: 10.1016/s0888-7543(03)00101-0.
- Tu, W. J., Qiu, H. C., Zhang, Y., Cao, J. L., Wang, H., Zhao, J. Z., Liu, Q. and Zeng, X. 2019. Lower serum retinoic acid level for prediction of higher risk of mortality in ischemic stroke. *Neurology* 92(15): e1678-e1687. doi: 10.1212/WNL.00000000000007261.
- Uhlen, M., Oksvold, P., Fagerberg, L., Lundberg, E., Jonasson, K., Forsberg, M., Zwahlen, M., Kampf, C., Wester, K., Hober, S., Wernerus, H., Bjorling, L. and Ponten, F. 2010. Towards a knowledge-based Human Protein Atlas. *Nat Biotechnol* 28(12): 1248-1250. doi: 10.1038/nbt1210-1248.
- Vesprini, N. D., Dawson, T. F., Yuan, Y., Bruce, D. and Spencer, G. E. 2015. Retinoic acid affects calcium signaling in adult molluscan neurons. *J Neurophysiol* 113(1): 172-181. doi: 10.1152/jn.00458.2014.
- Wald, G. 1935. Carotenoids and the Visual Cycle. *J Gen Physiol* 19(2): 351-371. doi: 10.1085/jgp.19.2.351.
- Wald, G. 1968a. Molecular basis of visual excitation. *Science* 162(3850): 230-239. doi: 10.1126/science.162.3850.230.
- Wald, G. 1968b. The molecular basis of visual excitation. *Nature* 219(5156): 800-807. doi: 10.1038/219800a0.
- Wan, C., Shi, Y., Zhao, X., Tang, W., Zhang, M., Ji, B., Zhu, H., Xu, Y., Li, H., Feng, G. and He, L. 2009. Positive association between ALDH1A2 and schizophrenia in the Chinese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(8): 1491-1495. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.08.008.
- Wan, C., Yang, Y., Li, H., La, Y., Zhu, H., Jiang, L., Chen, Y., Feng, G. and He, L. 2006. Dysregulation of retinoid transporters expression in body fluids of schizophrenia patients. *J Proteome Res* 5(11): 3213-3216. doi: 10.1021/pr060176l.
- Wang, H. L., Zhang, Z., Hintze, M. and Chen, L. 2011. Decrease in calcium concentration triggers neuronal retinoic acid synthesis during homeostatic synaptic plasticity. *J Neurosci* 31(49): 17764-17771. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3964-11.2011.

- Weiser, M., Levi, L., Burshtein, S., Chirita, R., Cirjaliu, D., Gonen, I., Yolken, R., Davidson, M., Zamora, D. and Davis, J. M. 2019. The effect of minocycline on symptoms in schizophrenia: Results from a randomized controlled trial. *Schizophr Res* 206: 325-332. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.023.
- White, J. A., Guo, Y. D., Baetz, K., Beckett-Jones, B., Bonasoro, J., Hsu, K. E., Dilworth, F. J., Jones, G. and Petkovich, M. 1996. Identification of the retinoic acid-inducible all-trans-retinoic acid 4-hydroxylase. *J Biol Chem* 271(47): 29922-29927. doi: 10.1074/jbc.271.47.29922
- Willner, P., Hale, A. S. and Argyropoulos, S. 2005. Dopaminergic mechanism of antidepressant action in depressed patients. *J Affect Disord* 86(1): 37-45. doi: 10.1016/j.jad.2004.12.010.
- Wolbach, S. B. and Howe, P. R. 1925. Tissue Changes Following Deprivation of Fat-Soluble a Vitamin. *J Exp Med* 42(6): 753-777. doi: 10.1084/jem.42.6.753.
- Yong, V. W., Wells, J., Giuliani, F., Casha, S., Power, C. and Metz, L. M. 2004. The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 3(12): 744-751. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00937-8.
- Yrjanheikki, J., Tikka, T., Keinanen, R., Goldsteins, G., Chan, P. H. and Koistinaho, J. 1999. A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(23): 13496-13500. doi: 10.1073/pnas.96.23.13496.
- Yu, S. J., Airavaara, M., Wu, K. J., Harvey, B. K., Liu, H. S., Yang, Y., Zacharek, A., Chen, J. and Wang, Y. 2017. 9-cis retinoic acid induces neurorepair in stroke brain. *Sci Rep* 7(1): 4512. doi: 10.1038/s41598-017-04048-2.
- Yuan, X. Q., Qiu, G., Liu, X. J., Liu, S., Wu, Y., Wang, X. and Lu, T. 2012. Fluoxetine promotes remission in acute experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *Neuroimmunomodulation* 19(4): 201-208. doi: 10.1159/000334095.
- Zhang, D., Vuocolo, S., Masciullo, V., Sava, T., Giordano, A., Soprano, D. R. and Soprano, K. J. 2001. Cell cycle genes as targets of retinoid induced ovarian tumor cell growth suppression. *Oncogene* 20(55): 7935-7944. doi: 10.1038/sj.onc.1204971.
- Zhang, F., Zhou, H., Wilson, B. C., Shi, J. S., Hong, J. S. and Gao, H. M. 2012. Fluoxetine protects neurons against microglial activation-mediated neurotoxicity. *Parkinsonism Relat Disord* 18 Suppl 1: S213-217. doi: 10.1016/S1353-8020(11)70066-9.
- Zhang, L., Hirano, A., Hsu, P. K., Jones, C. R., Sakai, N., Okuro, M., McMahon, T., Yamazaki, M., Xu, Y., Saigoh, N., Saigoh, K., Lin, S. T., Kaasik, K., Nishino, S., Ptacek, L. J. and Fu, Y. H. 2016. A PERIOD3 variant causes a circadian phenotype and is associated with a seasonal mood trait. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113(11): E1536-1544. doi: 10.1073/pnas.1600039113.
- Zhang, L., Zheng, H., Wu, R., Kosten, T. R., Zhang, X. Y. and Zhao, J. 2019. The effect of minocycline on amelioration of cognitive deficits and pro-inflammatory cytokines levels in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 212: 92-98. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.005.
- Zhao, J., Jiang, X., Yan, L., Lin, J., Guo, H., Yu, S., Ye, B., Zhu, J. and Zhang, W. 2019. Retinoic acid inducible gene-I slows down cellular senescence through negatively regulating the integrin beta3/p38 MAPK pathway. *Cell Cycle* 18(23): 3378-3392. doi: 10.1080/15384101.2019.1677074.
- Zhong, L. R., Chen, X., Park, E., Sudhof, T. C. and Chen, L. 2018. Retinoic Acid Receptor RARalpha-Dependent Synaptic Signaling Mediates Homeostatic Synaptic Plasticity at the Inhibitory Synapses of Mouse Visual Cortex. *J Neurosci* 38(49): 10454-10466. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1133-18.2018.

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Unterstützern, die direkt oder indirekt zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben aufs herzlichste danken. Hierbei gilt mein besonderer Dank zunächst Frau Prof. Isabella Heuser-Collier, die mich ausnahmslos bei allen klinischen und wissenschaftlichen Vorhaben seit meiner Dissertation unterstützt, beraten und gefördert hat. Weiterhin möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Hans Rommelspacher bedanken, der mein Interesse an neurobiologischen Fragestellungen geweckt hat und mich weit über den Rahmen meiner Dissertation hinaus unterstützt und gefördert hat. Prof. Christan Otte möchte ich für die hervorragende Unterstützung in Klinik, Antragstellung, Überarbeiten von Manuskripten und Mentoring im Rahmen des Clinician Scientist Programms danken. Ein ganz besonderer Dank gilt auch den von mir betreuten wissenschaftlichen Mitarbeitern und Doktoranden, insbesondere Dr. med. Vera Clemens, Dr. med. Irmelin Herzog, Lisa-Rebecca Otto, M. Sc. (cand. Dr. rer. nat.), Janine Gellrich (cand. Dr. med.), Andrea Loayza-Marx, B. Sc. und Berk Üsekes, M. Sc. (cand. Dr. rer. medic.), die das Team des Neurobiologischen Labors stark gemacht haben. Auch den technischen Angestellten, insbesondere Frau Rita Benz, Frau Regina Hill, Frau Karin Rüggeberg-Schmidt, Frau Meike Terborg und Frau Angela Zepp gilt mein Dank für die stets vorbehaltlose, flexible und hochmotivierte Unterstützung der gemeinsamen Forschung.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern für Weitsicht und Unterstützung in allen Lebenslagen und meiner Frau für ihre unendliche Geduld, bedingungslose und selbstlose Unterstützung aller beruflichen und privaten Aktivitäten danken.

7. Erklärung § 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass:

weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,

die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,

mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 19.8.2020

.....

Unterschrift