



Rola genów *Disrupted-In-Schizophrenia* (DISC1 i DISC2) w schizofrenii – aktualny stan wiedzy

The role of Disrupted-In-Schizophrenia genes (DISC1 and DISC2) in schizophrenia – state of the art

ADAM WYSOKIŃSKI, WOJCIECH GRUSZCZYŃSKI

Z: Kliniki Psychiatrii Dorosłych II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Udział genów *DISC1* i *DISC2* w etiopatogenezie schizofrenii był wielokrotnie przedmiotem badań.

Poglądy. Uzyskane wyniki, chociaż nie są jednoznaczne, sugerują na udział produktów tych genów w rozwoju schizofrenii oraz innych chorób psychicznych, m.in. choroby afektywnej dwubiegunowej. Mechanizm działania białek *DISC1* i *DISC2* nie jest do końca poznany, jednakże ich potwierdzony udział w procesie neurogenezy oraz występowanie mutacji genów *DISC1* oraz *DISC2* u osób chorych na schizofrenię przemawiają za udziałem zaburzeń rozwoju układu nerwowego w etiopatogenezie schizofrenii.

Wnioski. Pomimo licznych dowodów świadczących o związku tych genów z występowaniem schizofrenii, ich kliniczne znaczenie nie zostało dotychczas ostatecznie ustalone.

SUMMARY

Objective. The role of *DISC1* and *DISC2* genes in the etiopathogenesis of schizophrenia has been examined in many recent studies.

Review. Although the results are ambiguous, they suggest a possible role of these genes in the development of schizophrenia and other mental disorders, e.g. bipolar affective disorder. The mechanisms through which the *DISC1* and *DISC2* genes operate are not entirely recognized but their proven participation in the process of neurogenesis and the occurrence of the mutations of *DISC1* and *DISC2* genes support the view that a disrupted neurodevelopment process plays an important role in the etiopathogenesis of schizophrenia.

Conclusions. Despite numerous evidences attesting to the association of these genes with the occurrence of schizophrenia, the clinical importance of these genes has not been established.

Słowa kluczowe: DISC1 / DISC2 / schizofrenia

Key words: DISC1 / DISC2 / schizophrenia

Indywidualna podatność zachorowania na schizofrenię ma prawdopodobnie podłoże genetyczne. Współcześnie prowadzone badania genetyczne z zakresu etiopatogenezy schizofrenii dotyczą w szczególności genów wymienionych w tabl. 1 [1, 2, 3]. Wyniki najnowszych badań prowadzonych w zakresie tych genów nie są jednak jednoznaczne [4].

Tablica 1. Geny o postulowanym udziale w etiopatogenezie schizofrenii oraz ich loci.

Table 1. Genes postulated to contribute to the etiopathogenesis of schizophrenia and their loci.

Gen	Nazwa	Locus
Gene	Name	
DTNBP1	dysbindina 1	6p
COMT	katecholo-O-metylotransferaza	22q
NRG1	neuregulina 1	8p
DISC1	disrupted in schizophrenia 1	1q
DAO	oksydaza D-aminokwasów	12q
DAOA*	aktywator oksydazy D-aminokwasów	13q
RGS4	regulator sygnalizującego białka G	1q
GRM-3	metabotropowy receptor glutaminergiczny 3	7q
GAD1	dekarboksylaza kwasu glutaminowego	2q

* dawniej G72

W roku 1990 St. Clair i wsp. [5] w trakcie badań genetycznych dużej szkockiej rodziny, wśród członków której stwierdzono występowanie 23 przypadków zaburzeń psychicznych i/lub zaburzeń zachowania, wykryli u 34 spośród 77 przebadanych osób obecność zrównoważonej translokacji (1:11) (q42.1; q14.3). Występowanie chorób psychicznych stwierdzono u 16 spośród tych 34 osób. Stwierdzono, że najwyższe wartości dziesiętnego logarytm ilorazu szans (LOD, *logarithm of odds ratio*) występują u osób, u których rozpoznano schizofrenię (LOD = 3,6) zaburzenie afektywne (LOD = 4,5), zaburzenia depresyjne nawracające (LOD = 7,1) oraz zaburzenia zachowania i/lub emocji [6]. Wartość LOD jest wykorzystywana w trakcie analizy sprzężeń (*linkage analysis*), a jej wielkość określa prawdopodobieństwo, że badany marker jest zlokalizowany blisko genu dla danej choroby.

Millar i wsp. [7] analizując sekwencję w rejonie q42 chromosomu 1, będącą miejscem wykrytej przez St. Clair i wsp. translokacji, odkryli, że w rejonie tym znajdują się dwa geny uszkodzone w trakcie translokacji. Geny te nazywano *Disrupted-In-Schizophrenia 1* i *2* (*DISC1* i *DISC2*). Badacze ci postawili hipotezę, że geny te mogą być związane z podatnością na zachorowanie na choroby psychiczne. Stwierdzono również, że geny *DISC1* i *DISC2* są antyrównoległe i zachodzące na siebie [8].

W rejonie 1q42 występuje również gen *TRAX* (*Translin-Associated Factor X*), którego kilka haplotypów stwierdzano

znacząco częściej u chorych na schizofrenię [9, 10]. Jednakże, wyniki badania Zhang i wsp. [11] nie potwierdzają związku pomiędzy zbadanymi haplotypami TRAX, jak również DISC1, a etiopatogenezą schizofrenii w przebadanej przez nich grupie Japończyków.

Blackwood i wsp. [6] stwierdzili, że o ile wystąpienie translokacji nie zawsze jest związane z wystąpieniem zaburzeń psychicznych, to u każdego nosiciela translokacji wykryto obecność drobnych nieprawidłowości w budowie mózgu. Blackwood i Muir odkryli ponadto [12], że nosicielstwo translokacji jest związane z występowaniem obniżonej amplitudy wywołanego potencjału P300, zjawiska często występującego u chorych na schizofrenię [13].

Devon i wsp. [14] analizowali polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) w obrębie genów DISC1 i DISC2, jednakże nie wykryli związku pomiędzy badanymi markerami, a występowaniem schizofrenii lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

W dużym badaniu (221 rodzin, 557 chorych osób, z których większość spełniała kryteria diagnostyczne schizofrenii) przeprowadzonym przez Ekelund i wsp. [15] potwierdzono udział genu DISC1 w rozwoju podatności na schizofrenię. Badaniem objęto rodziny należące do izolowanej społeczności Finlandii oraz rodziny pochodzącej z innych rejonów Finlandii. Dla wyników uwspólnionych dla obydwu grup najwyższą wartość LOD uzyskano dla markera D1S2709, który znajduje się w obrębie genu DISC1.

Ekelund i wsp. [16] przebadali grupę 70 fińskich rodzin, wśród członków których stwierdzono występowanie licznych przypadków schizofrenii lub innych chorób psychicznych. Przeprowadzone genotypowanie 300 polimorficznych markerów zlokalizowanych na chromosomie 1 oraz analiza sprzężeń potwierdziły związek stwierdzanych zaburzeń psychicznych z genem DISC1 (LOD = 2,7).

Wyniki uzyskane przez Macgregor i wsp. [17] wskazują, że udział regionu 1q42 w etiopatogenezie choroby afektywnej dwubiegunowej jest większy niż w przypadku schizofrenii. Przeprowadzona analiza sprzężeń w 13 szkockich rodzinach (niespokrewnionych z rodziną badaną przez St. Clair i wsp.) pod kątem występowania choroby afektywnej dwubiegunowej oraz schizofrenii wykazała, że w przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej najwyższe (>1,5) wartości LOD stwierdzano dla następujących chromosomów: 1q, 8q, 9q. Dla schizofrenii wartości LOD > 1,5 występowały dla chromosomów 3p, 8p oraz 19q. W drugiej części badania dokonano analizy sprzężeń dla rejonu 1q42 w grupie 22 rodzin. Najwyższą wartość LOD = 2,63 stwierdzono dla markera D1S103 w rodzinach, w których rozpoznano przypadki choroby afektywnej dwubiegunowej. Co ciekawe, w przypadku rodzin ze schizofrenią, sprzężenie z rejonem 1q42 dla tego samego markera było pomijalnie małe (LOD = 0), sami autorzy jednak nie wykluczają możliwości uzyskania wyniku fałszywie ujemnego.

W badaniu prowadzonym z udziałem grupy 396 Japończyków stwierdzono statystycznie częstsze występowanie polimorfizmu -274G > C oraz -215(TG)(n) u chorych na schizofrenię [18]. Jednakże, przeprowadzone przez tych autorów badanie większej grupy (n = 1051) nie potwierdziło tych obserwacji.

Analizując polimorfizm pojedynczego nukleotydu w rejonie 1q42 Hennah i wsp. [19] zidentyfikowali region zain-

teresowania (ROI, *region of interest*) w obrębie genu DISC1. W badanym regionie stwierdzono występowanie haplotypu oznaczonego jako HEP3, którego obniżona transmisja występowała znamienne częściej wśród kobiet chorujących na schizofrenię. Hodgkinson i wsp. [20] stwierdzili rzadsze występowanie haplotypu HEP3 u osób chorujących na zaburzenie schizoafektywne. Badacze ci stwierdzili również u chorych z zaburzeniami schizoafektywnymi częstsze występowanie mutacji typu *missense* (zamiana leucyny w pozycji 607 na prolinę) w obrębie genu DISC1. Badanie to potwierdza częściowy przynajmniej związek na poziomie genetycznym pomiędzy schizofrenią oraz zaburzeniem schizoafektywnym.

Callicott i wsp. [21] badając składający się z trzech polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP, *small nucleotide polymorphism*) haplotyp [hCV219779 (C)-rs821597 (G)-rs821616 (A)] odkryli, że jeden z SNP (rs821616, Ser704Cys) jest znamienne związane z występowaniem schizofrenii (p = 0,004). Potwierdzają to wyniki badania Qu i wsp. [22]. Callicott i wsp. stwierdzili ponadto, że obecność polimorfizmu rs821616 jest związana ze zmniejszeniem objętości istoty szarej hipokampa oraz obserwowaną w fMRI obniżoną aktywnością hipokampa podczas testów oceniających sprawność pamięci krótkoterminowej (*N-back* – test przypominania n-tej wiadomości wstecz) i deklaratywnej (metoda szczegółowo opisana przez Hariri i wsp. [23]). Wykazano również, że ten sam polimorfizm (Ser704Cys) jest związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na depresję [24], gorszymi wynikami testów oceniających wybrane funkcje poznawcze (pamięć, rozumowanie niewerbalne, funkcje operacyjne) u kobiet w porównaniu z mężczyznami [25], a jego obecność koreluje ze stopniem nasilenia pozytywnych objawów schizofrenii [26]. Zhang i wsp. [27] odkryli kolejny haplotyp, składający się z dwóch SNP (rs751229 i rs3738401), związany ze zwiększonym niemal o 50% ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Chen i wsp. [28] odkryli haplotyp rs2295959, jednakże jego korelacja z występowaniem schizofrenii jest nieduża (p = 0,0135).

Ma i wsp. badali gen *Disc1*, który jest mysim ortologiem genu DISC1 [29], identyczny z nim w 56%. Wykorzystując metodę hybrydyzacji *in situ* stwierdzono, że najwyższy poziom ekspresji tego genu występuje w zakręcie zębatym hipokampa, a niższy poziom ekspresji w rejonach CA1-CA3 hipokampa, w mózdzku, korze mózgu oraz w opuszcze węchowej.

Austin i wsp. stwierdzili [30], że rozmieszczenie ekspresji ortologu *Disc1* w mózgu myszy znacząco zmienia się wraz z wiekiem badanych zwierząt. W trakcie całego życia myszy wysoki poziom ekspresji obserwowano w obrębie zakrętu zębatego, który jest głównym ośrodkiem neurogenezy u dorosłych myszy. Jednocześnie odkryto, że *Disc1* mRNA występuje w obrębie jądra łożyskowego prążka końcowego, jądra siatkowatego wzgórza oraz jądra łączącego wzgórza jedynie w okresie rozwoju mózgu, natomiast u zwierząt dorosłych nie wykryto *Disc1* mRNA w tych rejonach.

Ekspresję ortologu *Disc1* w obrębie opuszek węchowych, kory mózgu, hipokampa, podwzgórza, mózdzku oraz pnia mózgu potwierdziło badanie Schurova i wsp. [31]. Stwierdzono występowanie dwóch szczytów ekspresji genu DISC1 – w fazie rozwoju E13.5 (w której rozwija się m.in. strefa komorowa, strefa podkomorowa oraz grzbietowe kre-

somózwowie) oraz P35 (w której rozwija się m.in. ciało migdałowate, kompleks podstawno-boczny, jądra środkowe, pole CA1 hipokampa, zakręt zębata oraz prążkowie).

Ekspresja genu *DISC1* w mózgowiu naczelnych została zbadana przez Austin i wsp. [32]. Najwyższy poziom ekspresji stwierdzono w obrębie zakrętu zębatego hipokampa oraz przegrodzie bocznej, niższy poziom ekspresji występuje w korze mózgu, ciele migdałowatym, części przykomorowej podwzgórza, mózdzku, jądrze międzykonarowym oraz w jądrach podwzgórza.

Bord i wsp. [33] potwierdzili podobieństwo sekwencji genu *DISC1* u ludzi i małp oraz różnice pomiędzy *DISC1* i mysim ortologiem *DISC1*. Stwierdzono również występowanie fragmentów sekwencji genu *DISC1* u kur, nicienia *Caenorhabditis elegans*, natomiast nie wykryto ich w genomie *Drosophila*.

Kirkpatrick i wsp. [34] wykorzystując metodę immunoreaktywnego znakowania dokonali oznaczenia białka *DISC1* na poziomie mikroskopii świetlnej – w płatach czołowych i ciemieniowych, oraz na poziomie struktur komórkowych. Na poziomie mikroskopowym *DISC1* występuje zarówno w obrębie neuropilu, różnego rodzaju neuronów, jak i w istocie białej. Na poziomie komórkowym występowanie białka *DISC1*, poza strukturami cytoszkieletu, stwierdzono m.in. w obrębie 8% synaps (symetrycznych i asymetrycznych), w dendrytach i w kolcach dendrytycznych. Obecność białka *DISC1* w różnego rodzaju synapsach świadczy o jego udziale w przewodnictwie zarówno koro-korowym, jak i wzgórzowo-korowym.

Millar i wsp. [35] wykorzystali drożdżowy system dwuhybrydowy do określenia, z jakimi białkami współdziała produkt genu *DISC1*. Łączna liczba około 50 takich protein wskazuje na centralną rolę genu *DISC1* w złożonej sieci interakcji zachodzących pomiędzy różnymi białkami. Wiele spośród zidentyfikowanych białek bierze udział w procesie wzrostu neuronów oraz synaptogenezie (m.in. *ARHGEF11 (Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 11)*, *NDE1 (Nude)*, *NDEL1 (NUDEL, Nude-Like Protein)*, *PPFIA4 (PTPRF-Interacting Protein Alpha-4)*, *APLP1 (Amyloid Beta A4 Precursor-Like Protein 1)*, *HAPIP (Huntingtin-Associated Protein-Interacting Protein)*, co potwierdza rolę genu *DISC1* w procesie neurogenezy.

Ozeki i wsp. [36] oraz Morris i wsp. [37] stwierdzili, że produkt genu *DISC1* bierze udział w procesie neurogenezy, między innymi poprzez swoje powinowactwo do białek cytoszkieletu neuronów (m.in. *MIPT3 (Microtubule-Interacting Protein Associated With TRAF3)*, *MAP1A (Microtubule-Associated Protein 1A)*, *NUDEL*, białek biorących udział w zakotwiczeniu receptorów w błonach komórkowych (m.in. α -aktylina 2, β -4-spektryna) oraz białek biorących udział w przekazywaniu informacji z receptorów błonowych (m.in. *ATF4 (Activating Transcription Factor 4)* i *ATF5 (Activating Transcription Factor 5)*).

Hayashi i wsp. [38] odkryli, że białko *NUDEL* jest tożsame z znaną wcześniej proteazą *EOPA* (endooligopeptydaza A), której rola polega na hydrolizie bioaktywnych białek (m.in. neurotensyny oraz białek zawierających enkefalinę). Uwzględniając fakt, że prawidłowe białko *DISC1* hamuje aktywność *NUDEL*-oligopeptydazy, badacze ci przedstawili hipotezę, że zmutowana forma *DISC1* nie wywiera hamującego wpływu na ten układ proteolityczny,

co może stanowić jeden z mechanizmów leżących u podstaw etiologii schizofrenii.

Miyoshi i wsp. [39] oraz Honda i wsp. [40] stwierdzili, że produkt genu *DISC1* współdziała z białkiem wydłużającym zeta-1 (*FEZ1*), które uczestniczy w procesie wzrostu aksonów. Jednakże, Yamada i wsp. [41] sugerują, że zaburzona interakcja białek *DISC1* i *FEZ1* występuje jedynie u niewielkiego odsetka chorych na schizofrenię Japończyków, natomiast Hodgkinson i wsp. [42] negują udział genu *FEZ1* w etiopatogenezie schizofrenii w populacji kaukazoidealnej i afrykańskiej zamieszkującej Amerykę Północną.

Kolejnych dowodów przemawiających za udziałem produktów genu *DISC1* w procesie neurogenezy dostarczyły badania Kamiya i wsp. [43] oraz Brandona i wsp. [44], którzy stwierdzili, że *DISC1* wchodzi w skład kompleksu dyneinowego (w skład którego wchodzi również produkty genów *LIS1 (Lissencephaly-1)* oraz *NUDEL*, którego rola polega m.in. na transporcie mikrotubul do aksonów [45], co jest procesem niezbędnym w prawidłowym rozwoju układu nerwowego. Kamiya i wsp. stwierdzili, że uszkodzenie genu *DISC1* może być związane z obserwowanym w schizofrenii zaburzonym rozwojem układu nerwowego.

Białka *LIS1* oraz *NUDEL* tworzą kompleks, którego prawidłowa lokalizacja w stożku wzrostu aksonu wymaga udziału białka 14-3-3 ϵ . Transport kompleksu *LIS1/NUDEL/14-3-3 ϵ* do zakończenia aksonu zachodzi z udziałem białka transportującego – kinezyny-1. Taya i wsp. [46] wykazali, że białko *DISC1* wiąże ten kompleks z łańcuchem ciężkim kinezyny-1. U myszy z unieczynnionym genem *DISC1* nie dochodzi do akumulacji kompleksu *LIS1/NUDEL/14-3-3 ϵ* w zakończeniach aksonów oraz zahamowany zostaje proces ich wzrostu. Ponadto, kompleks *DISC1/kinezyna-1* bierze udział w transporcie białka adaptorowego *Grb2 (growth factor receptor bound protein 2)* [47]. Białko *Grb2* pośredniczy w aktywacji kaskady wewnątrzkomórkowych reakcji następujących wskutek związania się neurotrofiny NT-3 z receptorem klasy *Trk*. U zwierząt laboratoryjnych unieczynnienie genu *DISC1* powodowało zahamowanie indukowanego przez NT-3 wydłużania się aksonu. Pletnikov i wsp. [48] wykazali ponadto, że w linii komórek PC12 (linia komórek guza chromochłonnego szczura) obecność zmutowanej formy *DISC1* jest związana z zahamowaniem indukowanego przez neurotrofinę NGF wzrostu aksonów.

Stosując drożdżowy system dwuhybrydowy oraz metodę immunoprecypitacji Miyoshi i wsp. [49] odkryli, że białko *DISC1* wiąże się z dużym kompleksem białkowym – kendryną. Białko to zlokalizowane jest w obrębie centrosomu, a jego rola polega na zakotwiczeniu kompleksów gamma-tubuliny, co umożliwia tworzenie miejsc nukleacji mikrotubul. Sugeruje to możliwy udział białka *DISC1* w etiopatogenezie chorób psychicznych na drodze wpływu na funkcjonowanie centrosomów, a wtórnie na zaburzenie procesu tworzenia cytoszkieletu.

Camargo i wsp. [50] opracowali interaktom (mapę wszystkich interakcji) dla genu *DISC1*, a następnie porównali go z interaktomem genu *DTNBP1* (kodującego dysbindynę). Wynik tego badania wskazuje na liczne interakcje wspólne dla *DISC1* i dysbindyny, co może oznaczać, że obydwie geny mogą odgrywać podobną rolę w etiopatogenezie schizofrenii.

Duan i wsp. [51] wykazali, że u myszy rozwijające się neurony z obniżonym poziomem białka Disc1 wytwarzają wypustki aksonalne oraz dendrytyczne szybciej i w większej liczbie, szybciej przebiega również tworzenie połączeń synaptycznych. Wskazuje to na podwójną rolę genu DISC1 – reguluje on stopień integracji nowopowstających neuronów w obrębie sieci neuronalnych, jak również wpływa on na szybkość powstawania nowych połączeń inter-neuronalnych.

James i wsp. [52] badali lokalizację białka DISC1 w neuronie. Wyniki ich badania wskazują na mitochondria jako główne miejsce ekspresji genu DISC1. Oprócz tego stwierdzono występowanie białka DISC1 w obrębie jądra, cytoplazmy oraz związanej z filamentami aktynowymi. Sugeruje się również udział białka DISC1 w procesach fuzji i podziału mitochondriów [53].

Hattori i wsp. [54] odkryli kolejne białko wchodzące w interakcje z białkiem DISC1 – zawierające motyw palca cynkowego białko wiążące DISC1 – DBZ (*DISC1-Binding Zinc-finger protein*). Badacze ci stwierdzili również, że interakcja DISC1/DBZ jest regulowana przez polipeptyd aktywujący przysadkową cyklazę adenylanową (PACAP), który nie tylko ma potwierdzone działanie neuroprotekcyjne [55], ale również bierze udział w procesach neuropsychologicznych związanych z pamięcią [56] oraz emocjami [57].

Sawamura i wsp. [58] badając izoformę DISC1 (75 do 85 kD) odkryli, że występuje ona w zwiększonej ilości w neuronach kory czołowo-oczołowej chorych na schizofrenię i chorobę afektywną dwubiegunową. Na rozmieszczenie badanej izoformy wpływ miało również nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych. Z kolei Lipska i wsp. [59] w prowadzonych *post mortem* badaniach nie stwierdzili różnic w ekspresji DISC1 mRNA pomiędzy osobami, które chorowały na schizofrenię, a grupą kontrolną. Jednakże, odkryta przez nich obniżona ekspresja NUDEL, FEZ1 i LIS1 w obrębie hipokampa i grzbietowo-bocznej kory przedczołowej oraz zależność poziomu ekspresji tych białek od obecności polimorfizmów związanych ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię wydają się potwierdzać udział na poziomie molekularnym białka DISC1 w etiopatogenezie schizofrenii.

Millar i wsp. [60] odkryli, że u chorych na schizofrenię translokacja t(1:11) (q42.1; q14.3) zaburza gen kodujący fosfodiesterazę 4B (PDE4B). Enzymy z grupy fosfodiesteraz inaktywują cAMP, który jest drugim przekaźnikiem w procesach związanych m.in. z pamięcią [61] oraz nastrojem [62]. Znalazło to potwierdzenie w badaniu Clapcote i wsp. [63], którzy wykazali na modelach zwierzęcych, że u myszy z mutacją Disc1 Q31L, u których stwierdza się obniżoną aktywność fosfodiesterazy 4 (PDE4), występuje fenotyp przypominający na poziomie behawioralnym zaburzenie afektywne, natomiast u myszy z mutacją L100P obserwowano zaburzenia typu schizofrenii (w szczególności nasilone deficyty w zakresie bramkowania przedsynaptycznego oraz utajonego hamowania, które ustępowały po podawaniu neuroleptyków).

Koike i wsp. [64] odkryli, że mutacja genu DISC1 powoduje upośledzenie pamięci operacyjnej u myszy, której dysfunkcję uważa się za kluczowe zaburzenie funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię [65].

Hennah i wsp. [66] badając nosiciele haplotypu HEP3 genu DISC1 stwierdzili, że osoby te uzyskują gorsze wyniki w testach oceniających wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną oraz uwagę wzrokową.

Burdick i wsp. [67] zbadali zależność pomiędzy pięcioma polimorfizmami SNP (hCV12001930, hCV1650649, hCV1650650, hCV1650723 oraz hCV9628138), a sprawnością funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię. Wyniki ich badania wskazują, że w przypadku polimorfizmów hCV1650649 oraz hCV1650649 osoby homozygotyczne dla tych alleli osiągały gorsze wyniki w testach oceniających szybkie przeszukiwanie wzrokowe (Test Łączenia Punktów A) i werbalną pamięć operacyjną (powtarzanie cyfr wspak z testu inteligencji WAIS) w porównaniu z nosicielami tylko jednej kopii któregoś z tych alleli oraz z osobami niebędącymi ich nosicielami.

Liu i wsp. [68] wykazali związek pomiędzy obecnością haplotypu składającego się z dwóch SNP (pomiędzy intronem 4 i 5 genu DISC1), a zachorowaniem na schizofrenię. W badaniu tym stwierdzono ponadto, że obecność tego haplotypu koreluje z gorszym wynikiem osiąganym w Teście Ciągłego Wykonywania (CPT, *Continuous Performance Test*).

W badaniu prowadzonym przez Chiba i wsp. [69] wykazano, że podawanie atypowych neuroleptyków (olanzapiny i risperidonu) powoduje zwiększoną ekspresję DISC1 w korze czołowej myszy, podczas gdy typowy neuroleptyk (haloperidol) nie spowodował wzrostu ekspresji. Sugeruje to możliwy udział białka DISC1 w mechanizmie działania niektórych atypowych neuroleptyków.

PODSUMOWANIE

Nie ma wątpliwości, że gen DISC1 nie jest poszukiwanym od lat „genem schizofrenii”. Związek pomiędzy występowaniem mutacji genu DISC1 a etiopatogenezą schizofrenii potwierdzają liczne badania, jednakże nie należy zapominać, że istnieją nieliczne badania, w których zależność ta nie została udowodniona. Jednakże, nawet w tych badaniach (np. Blackwood i wsp. [6]) stwierdzano obecność nieprawidłowości w budowie mózgu u nosicieli mutacji genu DISC1. Negatywne wyniki tych badań potwierdzają złożoność procesu etiopatogenezy schizofrenii.

Udowodniony udział tego białka w procesie neurogenezy (interakcje na poziomie molekularnym z białkami ARHGEF11, NDE1, NDEL1, PPFIA4, APLP1, HAPIP, MIPT3, MAP1A, FEZ1, LIS1 oraz kendryną) w powiązaniu z kliniczną manifestacją mutacji genu DISC1 potwierdza udział zaburzeń procesu neurorozwojowego w etiopatogenezie schizofrenii.

Znaczna liczba protein, z którymi białko DISC1 wchodzi w interakcje sprawia, że zakładany udział tego białka w etiopatogenezie schizofrenii zachodzi na wielu poziomach, co może tłumaczyć różnice w obrazie psychopatologicznym poszczególnych chorych.

Ze względu na brak swoistości diagnostycznej zarówno genu DISC1, jak i innych genów o postulowanym udziale w etiopatogenezie schizofrenii, możliwość ich zastosowanie w praktyce klinicznej pozostaje wątpliwa i jest punktem wyjścia do dalszych badań.

PIŚMIENNICTWO

- Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet.* 2005; 21 (9): 518–525.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics.* 2005; 42 (3): 193–204.
- Weinberger DR. Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clinical Therapeutics.* 2005; 27 Suppl A: S8–15.
- Wood LS, Pickering EH, Dechairo BM. Significant support for DAO as a schizophrenia susceptibility locus: examination of five genes putatively associated with schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2007; 61 (10): 1195–1199.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet.* 1990; 336 (8706): 13–16.
- Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders – cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *American Journal of Human Genetics.* 2001; 69 (2): 428–433.
- Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, Devon RS, Clair DM, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Disruption of two novel genes by a translocation cosegregating with schizophrenia. *Human Molecular Genetics.* 2000; 9 (9): 1415–1423.
- Millar JK, Christie S, Anderson S, Lawson D, Hsiao-Wei Loh D, Devon RS, Arveiler B, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Genomic structure and localisation within a linkage hotspot of *Disrupted In Schizophrenia 1*, a gene disrupted by a translocation segregating with schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2001; 6 (2): 173–178.
- Thomson PA, Wray NR, Millar JK, Evans KL, Hellard SL, Condie A, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Association between the TRAX/DISC locus and both bipolar disorder and schizophrenia in the Scottish population. *Mol Psychiatry.* 2005; 10 (7): 657–668, 616.
- Cannon TD, Hennah W, van Erp TG, Thompson PM, Lonnqvist J, Huttunen M, Gasperoni T, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Toga AW, Kaprio J, Mazziotta J, Peltonen L. Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Archives of General Psychiatry.* 2005; 62 (11): 1205–1213.
- Zhang X, Tochigi M, Ohashi J, Maeda K, Kato T, Okazaki Y, Kato N, Tokunaga K, Sawa A, Sasaki T. Association study of the DISC1/TRAX locus with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Res.* 2005; 79 (2–3): 175–180.
- Blackwood DH, Muir WJ. Clinical phenotypes associated with DISC1, a candidate gene for schizophrenia. *Neurotoxicity Research.* 2004; 6 (1): 35–41.
- Kawasaki Y, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Ito T, Takeuchi M, Kurachi M. Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007.
- Devon RS, Anderson S, Teague PW, Burgess P, Kipari TM, Semple CA, Millar JK, Muir WJ, Murray V, Pelosi AJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Identification of polymorphisms within *Disrupted in Schizophrenia 1* and *Disrupted in Schizophrenia 2*, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatric Genetics.* 2001; 11 (2): 71–78.
- Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer JS, Sobel E, Juvonen H, Arajarvi R, Partonen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Meyer J, Peltonen L. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Human Molecular Genetics.* 2001; 10 (15): 1611–1617.
- Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, Parker A, Meyer J, Lonnqvist J, Peltonen L. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry.* 2004; 9 (11): 1037–1041.
- Macgregor S, Visscher PM, Knott SA, Thomson P, Porteous DJ, Millar JK, Devon RS, Blackwood D, Muir WJ. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. *Mol Psychiatry.* 2004; 9 (12): 1083–1090.
- Kockelkorn TT, Arai M, Matsumoto H, Fukuda N, Yamada K, Minabe Y, Toyota T, Ujike H, Sora I, Mori N, Yoshikawa T, Itokawa M. Association study of polymorphisms in the 5' upstream region of human DISC1 gene with schizophrenia. *Neuroscience letters.* 2004; 368 (1): 41–45.
- Hennah W, Varilo T, Kestila M, Paunio T, Arajarvi R, Haukka J, Parker A, Martin R, Levitzky S, Partonen T, Meyer J, Lonnqvist J, Peltonen L, Ekelund J. Haplotype transmission analysis provides evidence of association for DISC1 to schizophrenia and suggests sex-dependent effects. *Human molecular genetics.* 2003; 12 (23): 3151–3159.
- Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, Malhotra AK. *Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)*: association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *American journal of human genetics.* 2004; 75 (5): 862–872.
- Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B, Goldberg TE, Weinberger DR. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2005; 102 (24): 8627–8632.
- Qu M, Tang F, Yue W, Ruan Y, Lu T, Liu Z, Zhang H, Han Y, Zhang D, Wang F, Zhang D. Positive association of the *Disrupted-in-Schizophrenia-1* gene (DISC1) with schizophrenia in the Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007; 144 (3): 266–270.
- Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci.* 2003; 23 (17): 6690–6694.
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A, Chiba S, Noguchi H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Kamiya A, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Sawa A, Kunugi H. Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Human Molecular Genetics.* 2006; 15 (20): 3024–3033.
- Thomson PA, Harris SE, Starr JM, Whalley LJ, Porteous DJ, Deary IJ. Association between genotype at an exonic SNP in DISC1 and normal cognitive aging. *Neuroscience Letters.* 2005; 389 (1): 41–45.
- DeRosse P, Hodgkinson CA, Lencz T, Burdick KE, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. *Disrupted in schizophrenia 1* genotype and positive symptoms in schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2007; 61 (10): 1208–1210.
- Zhang F, Sarginson J, Crombie C, Walker N, St Clair D, Shaw D. Genetic association between schizophrenia and the DISC1 gene in the Scottish population. *Am J Med Genet B. Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141 (2): 155–159.
- Chen QY, Chen Q, Feng GY, Lindpaintner K, Wang LJ, Chen ZX, Gao ZS, Tang JS, Huang G, He L. Case-control association study of *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC1)* gene and schizophrenia in the Chinese population. *Journal of Psychiatric Research.* 2007; 41 (5): 428–434.
- Ma L, Liu Y, Ky B, Shughrie PJ, Austin CP, Morris JA. Cloning and characterization of *Disc1*, the mouse ortholog of DISC1 (*Disrupted-in-Schizophrenia 1*). *Genomics.* 2002; 80 (6): 662–672.

30. Austin CP, Ky B, Ma L, Morris JA, Shughrue PJ. Expression of Disrupted-In-Schizophrenia-1, a schizophrenia-associated gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*. 2004; 124 (1): 3–10.
31. Schurov IL, Handford EJ, Brandon NJ, Whiting PJ. Expression of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) protein in the adult and developing mouse brain indicates its role in neurodevelopment. *Mol Psychiatry*. 2004; 9 (12): 1100–1110.
32. Austin CP, Ma L, Ky B, Morris JA, Shughrue PJ. DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain. *Neuroreport*. 2003; 14 (7): 951–954.
33. Bord L, Wheeler J, Paek M, Saleh M, Lyons-Warren A, Ross CA, Sawamura N, Sawa A. Primate disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1): high divergence of a gene for major mental illnesses in recent evolutionary history. *Neurosci Res*. 2006; 56 (3): 286–293.
34. Kirkpatrick B, Xu L, Cascella N, Ozeki Y, Sawa A, Roberts RC. DISC1 immunoreactivity at the light and ultrastructural level in the human neocortex. *The Journal of Comparative Neurology*. 2006; 497 (3): 436–450.
35. Millar JK, Christie S, Porteous DJ. Yeast two-hybrid screens implicate DISC1 in brain development and function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003; 311 (4): 1019–1025.
36. Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J, Kamiya A, Bord L, Fujii K, Okawa M, Yamada N, Hatten ME, Snyder SH, Ross CA, Sawa A. Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to Nudel-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003; 100 (1): 289–294.
37. Morris JA, Kandpal G, Ma L, Austin CP. DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. *Human Molecular Genetics*. 2003; 12 (13): 1591–1608.
38. Hayashi MA, Portaro FC, Bastos MF, Guerreiro JR, Oliveira V, Gorrao SS, Tambourgi DV, Sant'Anna OA, Whiting PJ, Camargo LM, Konno K, Brandon NJ, Camargo AC. Inhibition of NUDEL (nuclear distribution element-like)-oligopeptidase activity by disrupted-in-schizophrenia 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102 (10): 3828–3833.
39. Miyoshi K, Honda A, Baba K, Taniguchi M, Oono K, Fujita T, Kuroda S, Katayama T, Tohyama M. Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*. 2003; 8 (7): 685–694.
40. Honda A, Miyoshi K, Baba K, Taniguchi M, Koyama Y, Kuroda S, Katayama T, Tohyama M. Expression of fasciculation and elongation protein zeta-1 (FEZ1) in the developing rat brain. *Brain Research*. 2004; 122 (1): 89–92.
41. Yamada K, Nakamura K, Minabe Y, Iwayama-Shigeno Y, Takao H, Toyota T, Hattori E, Takei N, Sekine Y, Suzuki K, Iwata Y, Miyoshi K, Honda A, Baba K, Katayama T, Tohyama M, Mori N, Yoshikawa T. Association analysis of FEZ1 variants with schizophrenia in Japanese cohorts. *Biological Psychiatry*. 2004; 56 (9): 683–690.
42. Hodgkinson CA, Goldman D, Ducci F, DeRosse P, Caycedo DA, Newman ER, Kane JM, Roy A, Malhotra AK. The FEZ1 gene shows no association to schizophrenia in Caucasian or African American populations. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32 (1): 190–196.
43. Kamiya A, Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, Ozeki Y, Sawamura N, Park U, Kudo C, Okawa M, Ross CA, Hatten ME, Nakajima K, Sawa A. A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nature Cell Biology*. 2005; 7 (12): 1167–1178.
44. Brandon NJ, Handford EJ, Schurov I, Rain JC, Pelling M, Duran-Jimeniz B, Camargo LM, Oliver KR, Behr D, Shearman MS, Whiting PJ. Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. *Molecular and cellular neurosciences*. 2004; 25 (1): 42–55.
45. Ahmad FJ, Echeverri CJ, Vallee RB, Baas PW. Cytoplasmic dynein and dynactin are required for the transport of microtubules into the axon. *The Journal of Cell Biology*. 1998; 140 (2): 391–401.
46. Taya S, Shinoda T, Tsuboi D, Asaki J, Nagai K, Hikita T, Kuroda S, Kuroda K, Shimizu M, Hirotsune S, Iwamatsu A, Kaibuchi K. DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex through kinesin-1. *J Neurosci*. 2007; 27 (1): 15–26.
47. Shinoda T, Taya S, Tsuboi D, Hikita T, Matsuzawa R, Kuroda S, Iwamatsu A, Kaibuchi K. DISC1 regulates neurotrophin-induced axon elongation via interaction with Grb2. *J Neurosci*. 2007; 27 (1): 4–14.
48. Pletnikov MV, Xu Y, Ovanesov MV, Kamiya A, Sawa A, Ross CA. PC12 cell model of inducible expression of mutant DISC1: New evidence for a dominant-negative mechanism of abnormal neuronal differentiation. *Neurosci Res*. 2007.
49. Miyoshi K, Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Katayama T, Tohyama M, Ogawa N. DISC1 localizes to the centrosome by binding to kendrin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004; 317 (4): 1195–1199.
50. Camargo LM, Collura V, Rain JC, Mizuguchi K, Hermjakob H, Kerrien S, Bonnert TP, Whiting PJ, Brandon NJ. Disrupted in Schizophrenia 1 Interactome: evidence for the close connectivity of risk genes and a potential synaptic basis for schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2007; 12 (1): 74–86.
51. Duan X, Chang JH, Ge S, Faulkner RL, Kim JY, Kitabatake Y, Liu X, Yang CH, Jordan JD, Ma DK, Liu CY, Ganesan S, Cheng HJ, Ming G, Lu B, Song H. Disrupted-In-Schizophrenia 1 Regulates Integration of Newly Generated Neurons in the Adult Brain. *Cell*. 2007; 130: 1–13. praca w trakcie publikacji
52. James R, Adams RR, Christie S, Buchanan SR, Porteous DJ, Millar JK. Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) is a multi-compartmentalized protein that predominantly localizes to mitochondria. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2004; 26 (1): 112–122.
53. Millar JK, James R, Christie S, Porteous DJ. Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): subcellular targeting and induction of ring mitochondria. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2005; 30 (4): 477–484.
54. Hattori T, Baba K, Matsuzaki S, Honda A, Miyoshi K, Inoue K, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Shimizu S, Yukioka F, Kumamoto N, Yamaguchi A, Tohyama M, Katayama T. A novel DISC1-interacting partner DISC1-Binding Zinc-finger protein: implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth. *Mol Psychiatry*. 2007; 12 (4): 398–407.
55. Dejda A, Sokolowska P, Nowak JZ. Neuroprotective potential of three neuropeptides PACAP, VIP and PHI. *Pharmacol Rep*. 2005; 57 (3): 307–320.
56. Otto C, Kovalchuk Y, Wolfer DP, Gass P, Martin M, Zuschratter W, Grone HJ, Kellendonk C, Tronche F, Maldonado R, Lipp HP, Konnerth A, Schutz G. Impairment of mossy fiber long-term potentiation and associative learning in pituitary adenylate cyclase activating polypeptide type I receptor-deficient mice. *J Neurosci*. 2001; 21 (15): 5520–5527.
57. Otto C, Martin M, Wolfer DP, Lipp HP, Maldonado R, Schutz G. Altered emotional behavior in PACAP-type-I-receptor-deficient mice. *Brain Research*. 2001; 92 (1–2): 78–84.
58. Sawamura N, Sawamura-Yamamoto T, Ozeki Y, Ross CA, Sawa A. A form of DISC1 enriched in nucleus: altered subcellular distribution in orbitofrontal cortex in psychosis and substance/alcohol abuse. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102 (4): 1187–1192.

59. Lipska BK, Mitkus SN, Mathew SV, Fatula R, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE. Functional genomics in post-mortem human brain: abnormalities in a DISC1 molecular pathway in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2006; 8 (3): 353–357.
60. Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR, Malloy MP, Chubb JE, Huston E, Baillie GS, Thomson PA, Hill EV, Brandon NJ, Rain JC, Camargo LM, Whiting PJ, Houslay MD, Blackwood DH, Muir WJ, Porteous DJ. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling. *Science (New York, NY)*. 2005; 310 (5751): 1187–1191.
61. Salinas E, Romo R. Molecules to remember. *Cell*. 2007; 129 (2): 245–247.
62. Perez J, Tardito D, Mori S, Racagni G, Smeraldi E, Zanardi R. Abnormalities of cAMP signaling in affective disorders: implication for pathophysiology and treatment. *Bipolar Disorders*. 2000; 2 (1): 27–36.
63. Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y, Kaneda H, Shiroishi T, Houslay MD, Henkelman RM, Sled JG, Gondo Y, Porteous DJ, Roder JC. Behavioral phenotypes of Disc1 missense mutations in mice. *Neuron*. 2007; 54 (3): 387–402.
64. Koike H, Arguello PA, Kvajo M, Karayiorgou M, Gogos JA. Disc1 is mutated in the 129S6/SvEv strain and modulates working memory in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103 (10): 3693–3697.
65. Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1994; 6 (4): 348–357.
66. Hennah W, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Partonen T, Cannon TD, Lonnqvist J, Peltonen L. A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2005; 10 (12): 1097–1103.
67. Burdick KE, Hodgkinson CA, Szeszko PR, Lencz T, Ekholm JM, Kane JM, Goldman D, Malhotra AK. DISC1 and neurocognitive function in schizophrenia. *Neuroreport*. 2005; 16 (12): 1399–1402.
68. Liu YL, Fann CS, Liu CM, Chen WJ, Wu JY, Hung SI, Chen CH, Jou YS, Liu SK, Hwang TJ, Hsieh MH, Ouyang WC, Chan HY, Chen JJ, Yang WC, Lin CY, Lee SF, Hwu HG. A single nucleotide polymorphism fine mapping study of chromosome 1q42.1 reveals the vulnerability genes for schizophrenia, GNPAT and DISC1: Association with impairment of sustained attention. *Biological Psychiatry*. 2006; 60 (6): 554–562.
69. Chiba S, Hashimoto R, Hattori S, Yohda M, Lipska B, Weinberger DR, Kunugi H. Effect of antipsychotic drugs on DISC1 and dysbindin expression in mouse frontal cortex and hippocampus. *J Neural Transm*. 2006; 113 (9): 1337–1346.

Otrzymano: 08.10.2007. Zrecenzowano: 24.10.2007. Przyjęto: 25.10.2007.

Adres: Prof. Wojciech Gruszczyński, Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział XIB, Szpital im. J. Babińskiego ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź, tel. (042) 652-12-89, fax (042) 640-50-52, e-mail: klpsych@o2.pl