



Przegląd badań genów kandydujących w neurorozwojowej teorii schizofrenii – geny czynników wzrostu

*An overview of candidate genes in neurodevelopmental theory
of schizophrenia – genes for trophic factors*

MARIA SKIBIŃSKA

Z Pracowni Genetyki Psychiatrycznej Katedry Psychiatrii
Akademii Medycznej w Poznaniu

STRESZCZENIE. *Cel.* Przedstawiono postępy w badaniach genetyczno-molekularnych w schizofrenii w aspekcie koncepcji neurorozwojowej. W badaniach tych wykorzystywane są dwie metody: analiza sprzężeń (przeszukiwania całego genomu) oraz metoda genu kandydującego. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki badań metodą genów kandydujących polegającą na wybraniu a priori genów, które teoretycznie mają związek z etiologią choroby. **Poglądy.** W nawiązaniu do neurorozwojowej koncepcji schizofrenii przedstawiono wyniki badań asocjacyjnych polimorfizmów genów czynników wzrostu (NT-3 – neurotrofina 3, BDNF – czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny, CNTF – czynnik neurotroficzny rzęskowy, GDNF – czynnik neurotroficzny glejowy oraz NRG1 – neuregulina 1). **Wnioski.** Opisane wyniki wskazują na istotną rolę czynnika neurotroficznego mózgowo pochodnego oraz neureguliny 1 w patogenezie schizofrenii.

SUMMARY. *Aims.* Advances in the molecular genetics of schizophrenia are outlined with reference to the neurodevelopmental theory of schizophrenia. Two approaches are used in the research: the linkage analysis (whole genome screening) and the candidate gene method. The paper presents findings of studies using the latter method which consists in selecting a priori the genes theoretically associated with the etiology of a given disorder. **Review.** Research findings are presented concerning associative polymorphisms of the trophic factor genes (NT-3 – neurotrophin-3, BDNF – brain-derived neurotrophic factor, CNTF – ciliary neurotrophic factor, GDNF – glial-derived neurotrophic factor and NRG1 – neuregulin 1) that have been chosen on the grounds of the neurodevelopmental theory of schizophrenia. **Conclusions.** The reported research findings indicate a significant role of brain-derived neurotrophic factor- and neuregulin 1-encoding genes in the pathogenesis of schizophrenia.

Słowa kluczowe: neurorozwojowa teoria schizofrenii / czynniki wzrostu / geny kandydujące / badania asocjacyjne

Key words: neurodevelopmental theory of schizophrenia / trophic factors / candidate genes / association studies

Schizofrenia jest jedną z najcięższych, przewlekłych chorób psychicznych o zróżnicowanych objawach i przebiegu klinicznym. Ryzyko zachorowania wynosi ok. 0,5–1% w populacji ogólnej [1]. Częstość schizofrenii u mężczyzn i kobiet jest podobna, różnica dotyczy wieku zachorowania, który przypada

u mężczyzn pomiędzy 15 a 25 rokiem życia, a u kobiet pomiędzy 15 a 30 rokiem życia [2]. Schizofrenia związana jest z ok. 10% ryzykiem samobójstwa [3].

W etiologii choroby istotne znaczenie mają czynniki genetyczne i środowiskowe [4]. Wyniki badań rodzinnych, badania bliźniąt

oraz badania dzieci adoptowanych wykazały znaczenie czynników genetycznych w etiopatogenezie schizofrenii. Wskazuje się na udział wielu genów, o relatywnie niewielkim wpływie, których efekt kumuluje się, jednakże dokładny model dziedziczenia jest nieznanym [5].

STRATEGIE BADAŃ GENETYCZNYCH W SCHIZOFRENII

Jedną z najczęściej stosowanych strategii badań molekularnych w schizofrenii jest analiza sprzężeń, która polega na przeszukiwaniu całego genomu celem znalezienia genów warunkujących chorobę poprzez analizę wcześniej zmapowanych polimorficznych markerów DNA. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują na wiele rejonów chromosomów mogących zawierać geny zwiększające ryzyko zachorowania. Badania typu metaanalizy wskazują na silne sprzężenie następujących rejonów chromosomowych: 1q21-23, 5p14.1-13.1, 6p22.3, 8p21-22, 10p11-15, 13q32, 22q11.2 [6, 7, 8].

Drugą metodą wykorzystywaną w badaniach jest analiza genu kandydującego [9]. Polega ona na wybraniu a priori genu, który zgodnie z hipotezą powstawania choroby mógłby mieć na nią wpływ. W badaniach tych porównuje się częstość występowania określonych alleli danego genu w grupie osób chorych i zdrowych. Dany allel może mieć związek z chorobą, gdy występuje on znacznie częściej u osób chorych. Analiza asocjacji jest stosowana w przypadku genów o małym wpływie na badany fenotyp i stąd jej duża przydatność w badaniach chorób wielogenowych.

Najwięcej badań asocjacyjnych w schizofrenii przeprowadzono w nawiązaniu do biochemicznych hipotez choroby (zwłaszcza dopaminergicznej i serotonergicznej). Bazażą one na założeniu, iż zaburzenia w przekaznictwie dopaminowym [10] i serotoninowym [11] mają wpływ na występowanie choroby. Badania te obejmują polimorfizmy genów receptorów, transporterów dopaminy i seroto-

niny oraz enzymów syntezy i rozkładu tych neuroprzekazników.

NEUROROZWOJOWA TEORIA POWSTAWANIA SCHIZOFRENII

Neurorozwojowa hipoteza powstawania schizofrenii postuluje, że jest to schorzenie wynikające z nieprawidłowości rozwojowych mózgu [12]. Mogą one wynikać z zaburzeń rozwoju mózgu w okresie prenatalnym lub krótko po urodzeniu [13]. Neurorozwojową koncepcję schizofrenii potwierdzają badania bliźniąt, jak również badania neuropatologiczne i kliniczne [13]. Badania morfologiczne przy zastosowaniu różnych technik obrazowania mózgu oraz badania pośmiertne wykazują powiększenie komórek mózgu oraz zmniejszoną całkowitą wagę mózgu, zmniejszoną objętość półkul mózgowych, kory mózgowej, hipokampa oraz jąder migdałowatych i wzgórza [14, 15, 16]. Wskazuje się również na zmniejszenie ilości neuropilu oraz zmiany w cytoarchitekturze komórek nerwowych [17], a także powstanie nieprawidłowości w zakresie połączeń neuronalnych w strukturach korowych i podkorowych [18].

Dodatkowymi dowodami potwierdzającymi neurorozwojową teorię powstawania schizofrenii są stwierdzane u pacjentów nieprawidłowości behawioralne i neuromotoryczne (takie jak niski poziom IQ, mniejsze zdolności motoryczne, słaby rozwój zdolności językowych i słownych oraz deficyty funkcjonowania społecznego) występujące w dzieciństwie i mogące „przepowiadać” wystąpienie schizofrenii w wieku późniejszym [19]. Również powikłania w czasie ciąży i okresie okołoporodowym (niska waga urodzeniowa, niedotlenienie, infekcje wirusowe, niedożywienie) wykazują związek z występowaniem schizofrenii [20]. Niewielkie zmiany fizyczne (asymetria twarzoczaszki, nieregularności dermatogliczne) znacznie częściej opisywane są u pacjentów ze schizofrenią, co może sugerować związek z zaburzoną morfogenezą [21].

CZYNNIKI WZROSTOWE W PATOGENEZIE SCHIZOFRENII

Czynniki trofowe identyfikowane są na podstawie efektu wywieranego na komórki nerwowe i glejowe. Są szczególnie istotne w czasie rozwoju embrionalnego, w procesach kształtowania układu nerwowego, gdzie istotne znaczenie mają procesy apoptozy regulowane przez zmieniające się stężenia czynników wzrostowych. Czynniki neurotrofowe mają wpływ na różnicowanie się komórek nerwowych, ich regenerację oraz rodzaj wytwarzanego neuroprzekaźnika. Zaangażowane są także w utrzymywanie plastyczności neuronalnej, regulują aktywność synaptyczną i syntezę neuroprzekaźników. Wpływają również na stabilność synaps oraz procesy uczenia się i pamięci [22].

Czynniki wzrostowe klasyfikuje się w oparciu o budowę białka, receptor, z którym się wiążą oraz szlak przekazywania sygnału w komórce. Omawiane w niniejszej pracy NT3 oraz BDNF należą do rodziny białkowej neurotrofin. Oddziałują z wysoką specyficznością z receptorami typu kinazy tyrozynowej (TrkC dla NT3 oraz TrkB dla BDNF) oraz niespecyficznie z receptorem p75. CNTF należy do cytokin i oddziałuje z trzema rodzajami receptorów: CNTFR α , LIFR β , gp130. GDNF jest członkiem nadrodziny białkowej TGF- β (oddziałuje z receptorami GDNFR α i c-ret), natomiast NRG1 – nadrodziny białkowej EGF (wiąże się z receptorami erbB2, erbB3, erbB4). W zależności od rodzaju receptora, z jakim wiąże się czynnik wzrostowy, aktywowane są specyficzne dla niego szlaki przekazywania sygnału wewnątrz komórki [22, 23].

Wykazano zmiany poziomu ekspresji poszczególnych czynników wzrostowych u pacjentów ze schizofrenią. Co więcej, u chorych cierpiących na schizofrenię zauważono również zaburzoną ekspresję wielu białek, które regulowane są przez czynniki trofowe. Tak więc uruchomienie niewłaściwego sygnału trofowego oddziaływać może na wiele szlaków przekazywania sygnału w komór-

kach nerwowych i prowadzić może do zmian w ekspresji wielu genów [24].

WYNIKI BADAŃ ASOCJACYJNYCH POLIMORFIZMÓW GENÓW CZYNNI- KÓW WZROSTU W SCHIZOFRENII

NT3 (*Neurotrophin-3*) – neurotrofina 3

Gen neurotrofiny 3 zmapowany został w rejonie chromosomowym 12p13, białko przez niego kodowane ma 257 aminokwasów. NT3 ma wpływ na rozwój neuronów noradrenergicznych [25], dopaminergicznych [26], neuronów mózdzku i komórek Purkiniego [27].

W licznych badaniach asocjacyjnych polimorfizmu powtórzeń dinukleotydomowych (CA)_n genu neurotrofiny 3 wykazano jego asocjację ze schizofrenią. W pierwszym badaniu tego polimorfizmu u osób heterozygotycznych lub homozygotycznych względem allelu A3 (147 pz) określono ryzyko zachorowania na schizofrenię na 2,4 razy wyższe niż u osób posiadających inne jego warianty [28]. Badania tego samego polimorfizmu przeprowadzone przez Dawson i wsp. [29] wykazały znacznie częstsze występowanie allelu A3 w podgrupie mężczyzn. Pozytywne wyniki nie zostały potwierdzone przez Nimgaonkar i wsp. [30] w badaniach przeprowadzonych w USA na grupie 141 pacjentów i 177 osób kontrolnych pochodzenia kaukaskiego i afroamerykańskiego. Jonsson i wsp. [31] przeprowadzili badania asocjacyjne trzech polimorfizmów genu neurotrofiny 3: powtórzeń dinukleotydomowych (CA)_n w rejonie promotora, Glu63Gly oraz cichej mutacji w kodonie dla proliny55. Nie wykazały one związku z występowaniem schizofrenii, jednak osoby z allelem A3 charakteryzowały się wcześniejszym początkiem choroby i większym nasileniem objawów pozapiramidowych. W metaanalizie uwzględniającej badania na grupie kaukaskiej allel A3 polimorfizmu dinukleotydomowych powtórzeń znacznie częściej znajdowany był u pacjentów ze schizofrenią [31]. W badaniach Hattori

i Nanko [32] wykazano związek polimorfizmu Glu63Gly z ostrym przebiegiem choroby. Używając techniki DHPLC (*Denaturing High Performance Liquid Chromatography*) wykryto sześć nowych polimorfizmów SNP w obrębie genu neurotrofiny 3. Polimorfizm – 3004G/A wykazał słabą asocjację z występowaniem schizofrenii, jednak analiza TDT nie potwierdziła tej asocjacji. Haplotyp zawierający allele – 3004G oraz A3 polimorfizmu dinukleotydu znajdującego się znacznie częściej w grupie pacjentów ze schizofrenią [33]. Analiza asocjacyjna przeprowadzona przez Virgos i wsp. [34] nie wykazała związku polimorfizmu Glu63Gly z występowaniem schizofrenii, natomiast w przypadku polimorfizmu dinukleotydu asocjację uzyskano jedynie w podgrupie kobiet.

Inne badania nie potwierdzają jednak związku polimorfizmów genu NT3 ze schizofrenią [35, 36, 37, 38].

BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) – czynnik neurotroficzny mózgowo pochodny

Gen BDNF zlokalizowano w rejonie chromosomowym 11p13 [39], kodowane przez niego białko ma 247 aminokwasów. BDNF wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych [40], serotonergicznych [41] i cholinergicznych [42]. BDNF jest ważnym czynnikiem rozwoju kory czołowej i hipokampa [43], ma wpływ na proliferację komórek nerwowych i plastyczność synaptyczną, jak również bierze udział w procesach uczenia się i pamięci [44].

W genie BDNF wykryto polimorfizm powtórzeń dinukleotydu (GT)_n w regionie promotorowym w odległości 1,4 tysiąca par zasad od miejsca startu transkrypcji [45], polimorfizm substytucji cytozyny tyminu w pozycji – 270 [46] oraz polimorfizm funkcjonalny Val66Met (substytucja guaniny adeniną w pozycji 196 sekwencji kodującej, na poziomie białka prowadzącego do substytucji aminokwasu waliny66 metioniną) [47]. Wykazano asocjację polimorfizmu powtórzeń dinukleotydu GT (allele „długie” 172–176 par zasad) z późnym początkiem

zachorowania i lepszą odpowiedzią na leki neuroleptyczne [48]. Muglia i wsp. [49] opisali asocjację allelu A3 (170 par zasad) ze schizofrenią. Jednak w innych badaniach tego polimorfizmu nie potwierdzono takiej asocjacji [34, 50, 51, 52].

Badania farmakogenetyczne polimorfizmu Val66Met oraz odpowiedzi na leczenie klozapiną wykazały trend w kierunku częstszego występowania allelu Val u pacjentów ze schizofrenią, a także asocjację tego allelu z dobrą odpowiedzią na klozapinę [53].

Jedyne, jak dotąd, badania asocjacyjne polimorfizmu –270C/T przeprowadzone przez Szekeres i wsp. [54] wykazały silną asocjację genotypu heterozygotycznego C/T oraz allelu T z podatnością na występowanie schizofrenii. Nie stwierdzono związku między szczegółową analizą objawów chorobowych i psychospołecznych schizofrenii a genotypami C/C oraz C/T [54].

CNTF (*Ciliary Neurotrophic Factor*) – czynnik neurotroficzny rzęskowy

Gen CNTF zlokalizowany został w regionie chromosomowym 11q12, białko przez niego kodowane składa się z 200 aminokwasów. Ma wpływ na rozwój i różnicowanie się astrocytów, oligodendrocytów, komórek glejowych oraz komórek macierzystych [55].

Dotychczas przeprowadzone badania asocjacyjne dotyczą allelu, gdzie mutacja pojedynczego nukleotydu wprowadza nowe akceptorowe miejsce splicingowe. Prowadzi to do powstania krótszego, nieaktywnego białka. Niektóre badania stwierdzają częstsze występowanie zmutowanego allelu u pacjentów psychiatrycznych niż neurologicznych [56], z chorobą schizofrenią [57], oraz asocjację z rodzinnym występowaniem schizofrenii [58]. Badania przeprowadzone przez Thome i wsp. [59] na podgrupach pacjentów z Niemiec i Hiszpanii wykazały częstsze występowanie allelu zmutowanego w układzie homo- bądź heterozygotycznym jedynie w grupie niemieckiej. Inne badania nie wykazują jednak związku tego polimorfizmu z chorobami psychicznymi [34, 38, 60, 61, 62, 63].

GDNF (*Glial-Derived Neurotrophic Factor*) – czynnik neurotroficzny glejowy

Gen GDNF zlokalizowany został w regionie chromosomowym 5p13.1–p12, białko przez niego kodowane składa się z 211 aminokwasów. Wpływa na rozwój neuronów dopaminergicznych, noradrenergicznych, cholinergicznych, serotonergicznych, neuronów czuciowych i ruchowych [64].

Moises i wsp. w 2002 r. opublikowali hipotezę powstawania schizofrenii opartą na zaburzeniach funkcjonowania komórek glejowych w mózgu [65]. Wśród wielu genów, dla których postuluje się zaburzenia ekspresji i/lub funkcji znajduje się GDNF.

Analiza asocjacyjna polimorfizmu powtórzeń trinukleotydu (AGG)_n znajdującego się w 3' regionie nieulegającym translacji genu GDNF przeprowadzona na populacji japońskiej nie wykazała znaczących różnic w dystrybucji alleli pomiędzy osobami chorymi na schizofrenię i grupą kontrolną [66]. Wykorzystując analizę PCR-SSCP na grupie 50 osób ze schizofrenią nie udało się wykryć żadnych mutacji w sekwencji kodującej genu GDNF [66].

NRG1 (*Neuregulin 1*) – neuregulina 1

Gen NRG1 zlokalizowano w rejonie chromosomowym 8p22–p11, kodowane przez niego białko ma 639 aminokwasów. NRG1 uczestniczy w procesach różnicowania się komórek w czasie rozwoju w ośrodkowym układzie nerwowym [67], a także wpływa na plastyczność neuronalną poprzez regulację ekspresji i fosforylacji wielu neuroprzekazników i ich receptorów [68, 69].

Stefansson i wsp. w połączonym badaniu sprzężeń i asocjacyjnym wykazali silne sprzężenie schizofrenii z rejonem chromosomowym 8p i zidentyfikowali gen neureguliny 1 jako gen podatności na schizofrenię [70]. Wykryto również allele genu obejmujące pięć markerów SNP, oraz dwa markery mikrosatelitarne. W badaniu obejmującym dużą grupę pacjentów ze schizofrenią (ok. 600 pacjentów) i tyle samo kontroli populacji szkockiej otrzymano silną asocjację ze

schizofrenią jednego z haplotypów złożonego z siedmiu markerów. Trzy z nich, traktowane jako odrębne allele, również wykazały bardzo silną asocjację z chorobą [71]. Badania replikacyjne przeprowadzone przez Williams i wsp. potwierdziły częstsze występowanie haplotypu ryzyka u osób ze schizofrenią oraz silną asocjację tego haplotypu u pacjentów z rodzinnym obciążeniem SCH [72]. W populacji japońskiej nie udało potwierdzić się asocjacji badanego haplotypu z występowaniem schizofrenii [73].

Badania przeprowadzone metodą TDT (*Transmission Disequilibrium Test*) na populacji chińskiej przez Yang i wsp. także wykazały silną asocjację trzech alleli genu NRG1 z występowaniem schizofrenii [74].

Analiza asocjacyjna 13 markerów mikrosatelitarnych w 5' regionie oraz pierwszym intronie genu NRG1 przeprowadzona przez Tang i wsp. na populacji chińskiej wykazała związek czterech z wybranych markerów z podatnością na schizofrenię [75].

PODSUMOWANIE

Opisane wyniki badań asocjacyjnych genów kodujących czynniki wzrostowe wskazują na ich znaczenie w patogenezie schizofrenii. Zwłaszcza uzyskane ostatnio w kilku ośrodkach wyniki, zarówno w badaniach sprzężeń jak i asocjacyjnych, dotyczące neureguliny 1 wydają się być szczególnie interesujące. Również asocjacje polimorfizmów genu BDNF, choć wymagają dalszych badań, wskazują na udział tego genu w etiologii schizofrenii. Wcześniejsze badania polimorfizmów genów neurotrofiny 3 oraz CNTF wykazywały zarówno pozytywne jak i negatywne asocjacje. Przeprowadzane one były na znacznie mniejszych grupach badanych, stąd ich wyniki wymagałyby potwierdzenia na większej grupie badanych.

Badania genetyczne nawiązujące do neurorozwojowej teorii schizofrenii prowadzone są od niedawna, jednak przyniosły istotne pozytywne wyniki, co uzasadnia dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO

1. Gottesman II. Schizophrenia genesis: the origins of madness. New York: WH Freeman & Co; 1991.
2. Hafner H, van der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jorgensen P, Nowotny B, Riecher-Rosler A, Stein A. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24 (1): 99–113.
3. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenia – a high risk for suicide: clues to risk reduction. *Suicide Life Threat Behav* 1992; 22 (4): 479–93.
4. Bayer TA, Falkai P, Maier W. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of “two hit hypothesis”. *J Psychiatr Res* 1999; 33 (6): 543–8.
5. Owen MJ, O’Donovan MC, Gottesman II. Rozdz. 10 Schizophrenia. W: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II, red. *Psychiatric genetics and genomics*. Oxford University Press; 2002: 247–66.
6. Waterworth DM, Basset AS, Brzustowicz LM. Recent advances in the genetics of schizophrenia. *Cell Mol Life Sci* 2002; 59 (2): 331–48.
7. Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, i wsp. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder. Part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 34–48.
8. Owen MJ, Williams NM, O’Donovan. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 14–27.
9. McGuffin, Tandon K, Corsico A. Linkage and association studies of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2003; 5 (2): 121–7.
10. Carlsson A, Lindquist M. Effect of chlorpromazine and haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and norepinephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1963; 20: 140.
11. Wooley DW, Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1954; 40: 228–31.
12. Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660–9.
13. Buckley PF. The clinical stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186: 79–86.
14. Stefan MD, Murray RM. Schizophrenia: developmental disturbance of brain and mind? *Acta Paediatr Suppl* 1997; 422: 112–6.
15. Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Knijnik D, Teruchkin B, Ghisolfi E, Henriques A. Neurodevelopmental risk factors in schizophrenia. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (2): 155–63.
16. Velakuolis D, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (supl): S113–26.
17. Arnold SE. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Dev Psychopathol* 1999; 11 (3): 439–56.
18. Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J. Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 261–74.
19. Marenco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail of evidence from cradle to grave. *Dev Psychopathol* 2000; 12 (3): 501–27.
20. Smythies J. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *German J Psychiatry* 1998; 1 (2): 24–40.
21. Lawrie SM, Byrne M, Miller P, Hodges A, Clafferty RA, Cunningham Owens DG, Johnstone EC. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 524–30.
22. Thome J, Foley P, Riederer P. Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. *J Neural Transm* 1998; 105 (1): 85–100.
23. Zhang D, Frantz G, Godowski PJ. New branches on the neuregulin family tree. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 112–5.
24. Nawa H, Takahashi M, Patterson PH. Cytokine and growth factor involvement in schizophrenia-support for the developmental model. *Mol Psychiatry* 2000; 5 (6): 594–603.
25. Arenas E, Persson H. Neurotrophin-3 prevents the death of adult central noradrenergic neurons in vivo. *Nature* 1994; 367: 368–71.
26. Gall CM, Gold SJ, Isackson PJ, Seroogy KB. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs are expressed in ventral mid-brain regions containing dopaminergic neurons. *Mol Cell Neurosci* 1992; 3: 56–63.
27. Lindholm D, Hammer S, Zirrgiebel U. Neurotrophins and cerebellar development. *Perspect Dev Neurobiol* 1997; 5: 83–94.

28. Nanko S, Hattori M, Kuwata S, Sasaki T, Fukuda R, Dai XY, Yamaguchi K, Shibata Y, Kazamatsuri H. Neurotrophin-3 gene polymorphism associated with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 390–2.
29. Dawson E, Powell JF, Sham PC, Nothen M, Crocq MA, Propping P, Komer J, Rietschel M, van Os J, Wright P, i wsp. An association study of a neurotrophin-3 (NT-3) gene polymorphism with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 425–8.
30. Nimgaonkar VL, Zhang XR, Brar JS, DeLeo M, Ganguli R. Lack of association of schizophrenia with the neurotrophin-3 gene locus. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 92: 464–6.
31. Jonsson E, Brene S, Zhang XR, Nimgaonkar VL, Tylec A, Schalling M, Sedvall G. Schizophrenia and neurotrophin-3 alleles. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 414–9.
32. Hattori M, Nanko S. Association of neurotrophin-3 gene variant with severe forms of schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 513–8.
33. Hattori M, Kunugi H, Akahane A, Tanaka H, Ishida S, Hirose T, Morita R, Yamakawa K, Nanko S. Novel polymorphisms in the promoter region of the neurotrophin-3 gene and their associations with schizophrenia. *Am J Med Genet* 2002; 114: 304–9.
34. Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civieira F, Joven J, Labad A, Vilella E. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res* 2001; 49: 65–71.
35. Arinami T, Takekoshi K, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. Failure to find associations of the CA repeat polymorphism in the first intron and the Gly-63/Glu-63 polymorphism of the neurotrophin-3 gene with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1996; 6: 13–5.
36. Gill M, Hawi Z, O'Neill FA, Walsh D, Straub RE, Kendler KS. Neurotrophin-3 gene polymorphisms and schizophrenia: no evidence for linkage or association. *Psychiatr Genet* 1996; 6: 183–6.
37. Thome J, Baumer A, Harsanyi A, Foley P, Kornhuber J, Wiesbeck GA, Rosler M, Riederer P. The Gly/Glu polymorphism of the neurotrophin 3 gene: allele frequencies in a Caucasian population and relevance for psychiatric disorders. *Neuroreport* 1996; 7: 1623–6.
38. Thome J, Durany N, Palomo A, Foley P, Harsanyi A, Baumer A, Hashimoto E, Cruz-Sanchez FF, Riederer P. Variants in neurotrophic factor genes and schizophrenic psychoses: no associations in a Spanish population. *Psychiatry Res* 1997; 71: 1–5.
39. Maisonpierre PC, Le Beau MM, Espinosa RIII, Ip NY, Belluscio L, de la Monte SM, Squinto S, Furth ME, Yancopoulos GD. Human and rat brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3: gene structures, distributions and chromosomal localizations. *Genomics* 1991; 10: 558–68.
40. Altar CA, Boylan CB, Jackson C, Hershenon S, Miller J, Wiegand SJ, Lindsay RM, Hyman C. Brain-derived neurotrophic factor augments rotational behavior and nigrostriatal dopamine turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11347–51.
41. White LA, Eaton MJ, Castro MC, Klose KJ, Globus M, Shaw G, Whittemore SR. Distinct regulatory pathways control neurofilament expression and neurotransmitter synthesis in immortalized serotonergic neurons. *J Neurosci* 1994; 14: 6744–53.
42. Lindsay RM. Neuron saving schemes. *Nature* 1995; 373: 289–90.
43. Liu X, Ernfors P, Wu H, Jaenisch R. Sensory but not motor neuron deficits in mice lacking NT4 and BDNF. *Nature* 1995; 375: 238–41.
44. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, Zaitsev E, Gold B, Goldman D, Dean M, Lu B. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257–69.
45. Proschel M, Saunders A, Roses AD, Muller CR. Dinucleotide repeat polymorphism at the human gene for brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Hum Mol Genet* 1992; 1: 353.
46. Kunugi H, Ueki A, Otsuka M, Isse K, Hirasawa H, Kato N, Nabika T, Kobayashi S, Nanko S. A novel polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene associated with late-onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2001; 6 (1): 83–6.
47. Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, Shaw N, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Nemesh J, Ziaugra L, Friedland L, Rolfe A, Warrington J, Lipshutz R, Daley GQ, Lander ES. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999; 22: 231–8.

48. Krebs MO, Guillin O, Bourdell MC, Schwartz JC, Olie JP, Poirer MF, Sokoloff P. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 558–62.
49. Muglia P, Vincente AM, Verga M, King N, Macciardi F, Kennedy JL. Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 147–8.
50. Sasaki T, Dai XY, Kuwata S, Fukuda R, Kunugi H, Hattori M, Nanko S. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997; 74: 443–4.
51. Hawi Z, Straub RE, O'Neil A, Kendler KS, Walsh D, Gill M. No linkage or linkage disequilibrium between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) dinucleotide repeat polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Psychiatry Res* 1998; 81: 111–6.
52. Wassink TH, Nelson JJ, Crowe RR, Andreasen NC. Heritability of BDNF alleles and their effect on brain morphology in schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999; 88: 724–8.
53. Hong Ch-J, Yu YW-Y, Lin Ch-H, Tsai S-J. An association study of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 2003; 349: 206–8.
54. Szekeres G, Juhasz A, Rimanoczy A, Keri S, Janka Z. The C270T polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 65: 15–8.
55. Emsley JG, Hagg T. Endogenous and exogenous ciliary neurotrophic factor enhances forebrain neurogenesis in adult mice. *Exp Neurol* 2003; 183: 298–310.
56. Thome J, Durany N, Harsanyi A, Foley P, Palomo A, Kornhuber J, Weijers HG, Baumer A, Rosler M, Cruz-Sanchez FF, Beckmann H, Riederer P. A null mutation allele in the CNTF gene and schizophrenic psychoses. *Neuroreport* 1996; 7: 1413–6.
57. Tanaka Y, Ujike H, Fujiwara Y, Takeda T, Takehisa Y, Kodama M, Otsuki S, Kuroda S. Schizophrenic psychoses and the CNTF null mutation. *Neuroreport* 1998; 9: 981–3.
58. Thome J, Jonsson E, Foley P, Harsanyi A, Sedvall G, Riederer P. Ciliary neurotrophic factor null mutation and schizophrenia in a Swedish population. *Psychiatr Genet* 1997; 7: 79–82.
59. Thome J, Kornhuber J, Baumer A, Rosler M, Beckmann H, Riederer P. Association between a null mutation in the human ciliary neurotrophic factor (CNTF) gene and increased incidence of psychiatric diseases? *Neurosci Lett* 1996; 203: 109–10.
60. Sakai T, Sasaki T, Tatsumi M, Kunugi H, Hattori M, Nanko S. Schizophrenia and the ciliary neurotrophic factor (CNTF) gene: no evidence for association. *Psychiatry Res* 1997; 71: 7–10.
61. Gelernter J, Van Dyck C, van Kammen DP, Malison R, Price LH, Cubells JF, Berman R, Charney DS, Heninger G. Ciliary neurotrophic factor null allele frequencies in schizophrenia, affective disorders, and Alzheimer's disease. *Am J Med Genet* 1997; 74: 497–500.
62. Li T, Vallada H, Bell R, Liu X, Xie T, Collier DA. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996; 13: 142–3.
63. Nothen MM, Cichon S, Eggermann K, Propping P, Knapp M, Maier W, Rietschel M. CNTF and psychiatric disorders. *Nat Genet* 1996; 13: 142–3.
64. Bohn MC. A commentary on glial-cell line derived neurotrophic factor (GDNF). *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 135–42.
65. Moises HW, Zoega T, Gottesman II. The glial growth factors deficiency and synaptic destabilization hypothesis of schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2002; 2 (1): 8.
66. Lee K, Kunugi H, Nanko S. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Psychiatry Res* 2001; 104: 11–7.
67. Zhao JJ, Lemke G. Selective disruption of neuregulin-1 function in vertebrate embryos using ribozyme-tRNA transgenes. *Development* 1998; 125: 1899–907.
68. Ozaki M, Sasner M, Yano R, Lu HS, Buonanno A. Neuregulin-beta induces expression of an NMDA-receptor subunit. *Nature* 1997; 390: 691–4.
69. Cameron JS, Dryer L, Dryer SE. β -Neuregulin-1 is required for the in vivo development of functional Ca^{2+} -activated K^{+} channels in parasympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2832–36.
70. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir J, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson S, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson

- H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H, Stefansson K. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877–92.
71. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C, Ingason A, Gulcher JR, Stefansson K, St Clair D. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83–7.
72. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, O'Donovan MC, Owen MJ. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 485–7.
73. Iwata N, Suzuki T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Inada T, Ozaki N. No association with the neuregulin 1 haplotype to Japanese schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 1–2.
74. Yang JZ, Si TM, Ruan Y, Ling YS, Han YH, Wang XL, Zhou M, Zhang HY, Kong QM, Liu C, Zhang DR, Yu YQ, Liu SZ, Ju GZ, Shu L, Ma DL, Zhang D. Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 706–9.
75. Tang JX, Chen WY, He G, Zhou J, Gu NF, Feng GY, He L. Polymorphisms within 5' end of the neuregulin 1 gene are genetically associated with schizophrenia in the Chinese population. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 11–3.

*Adres: Mgr Maria Skibińska, Pracownia Genetyki Psychiatrycznej
Katedry Psychiatrii Akademii Medycznej,*

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel.: (61) 8491311, e-mail: mariaskibinska@yahoo.com