

Marta Gawłowska, Jolanta Rabe-Jabłońska

Zaburzenia mielinizacji i migracji neuronalnej w patogenezie schizofrenii – poszukiwanie nowych genów kandydujących

Disorders of myelination and neuronal migration in the pathogenesis of schizophrenia – looking for new candidate genes

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych Katedry Psychiatrii UM w Łodzi.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

Correspondence to: Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

W myśl hipotezy neurorozwojowej u podłoża schizofrenii leżą deficyty strukturalne lub nieprawidłowe obwody neuronalne powstające na skutek zaburzeń wczesnych etapów rozwoju embrionalnego ośrodkowego układu nerwowego. Uważa się, że jedną z możliwych przyczyn rozwoju schizofrenii mogą być nieprawidłowości obserwowane w obrębie struktur istoty białej. Na zaburzoną organizację istoty białej wśród chorujących na schizofrenię wskazują wyniki badań neuropatologicznych i neuroobrazowych. Nowe techniki badań obrazowych (badania rezonansu magnetycznego z zastosowaniem tensora dyfuzji i transferu magnetyzacji) potwierdzają obecność ubytków objętości struktur istoty białej oraz regionalne zaburzenia przebiegu i/lub ubytki w obrębie włókien nerwowych. W schizofrenii stwierdza się zarówno nieprawidłową organizację zaangażowanych w syntezę mieliny oligodendrocytów, jak i zaburzoną ekspresję białek regulujących przebieg tego procesu. Wyniki badań pośmiertnych wskazują pośrednio także na zaburzenia migracji neuronalnej na wczesnych etapach neuroembriogenezy wśród pacjentów chorujących na schizofrenię. Sugeruje się, że u podłoża obserwowanych nieprawidłowości strukturalnych leżą zaburzenia funkcji białek zaangażowanych w kontrolę przebiegu tego procesu, takich jak reelina, lub cząstek działających jako regulatory aktywności tych białek lub ich receptorów. Takim potencjalnym czynnikiem regulacyjnym jest produkt genu HARI, który może stanowić kolejne ogniwo w patogenezie schizofrenii.

Słowa kluczowe: schizofrenia, mielinizacja, migracja neuronalna, geny kandydujące, reelina, HARI

Summary

According to the neurodevelopmental hypothesis, schizophrenia may be caused by structural defects or abnormal neuronal circuits, resulting from disturbed early stages of embryonal development of the central nervous system. Disorders detected within white matter structures are considered one of possible causes of subsequent development of schizophrenia. Disorganization of white matter in patients with schizophrenia has been confirmed by neuropathological and neuroimaging studies. Novel neuroimaging techniques (diffusion tensor and magnetization transfer MRI) confirm the presence of white matter volume loss and regional misrouting and/or deficits within neuronal tracts. Schizophrenia is associated both with disorganization of oligodendrocytes participating in myelin synthesis and disturbed expression of proteins controlling this process. Results of post-mortem studies provide an indirect proof of disturbed neuronal migration taking place at early stages of neuroembryogenesis in patients with schizophrenia. It is suggested, that structural abnormalities observed may be caused by disturbed function of proteins which control this process, e. g. reelin, or substances

acting as regulators of activity of these proteins and their receptors. Such a potential regulating factor is the product of the HAR1 gene, which may constitute the next step in the pathogenesis of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, myelination, neuronal migration, candidate genes, reelin, HAR1

WSTĘP

Zgodnie z hipotezą neurorozwojową schizofrenii u podłoża choroby leżą nieprawidłowości powstałe we wczesnych okresach neuroembriogenezy. Zaburzenia procesów zachodzących we wczesnych stadiach rozwoju OUN (ośrodkowego układu nerwowego) mogą dotyczyć niemal wszystkich elementów czynnościowych struktury mózgowia: neuronów, włókien, białek receptorowych czy neurotransmiterów. Bez względu na przyczyny tych zakłóceń, które nadal pozostają niejasne, doprowadzają one do całościowych zaburzeń funkcji OUN i determinują złożony i niejednorodny obraz choroby, jaką jest schizofrenia.

Celem pracy jest zaprezentowanie wyników badań nakierowanych na analizę dwóch kluczowych procesów w rozwoju mózgowia o możliwym znaczeniu dla wystąpienia objawów schizofrenii: wpływających na strukturę istoty białej nieprawidłowo przebiegającej mielinizacji oraz migracji neuronów – zaburzającej strukturę kory mózgowej.

POWSTAWANIE I FUNKCJA OSŁONEK MIELINOWYCH

Powstawanie mieliny u człowieka rozpoczyna się w drugiej połowie życia prenatalnego. Maksymalna efektywność jej syntezy przypada na pierwszy rok życia postnatalnego, ale w badaniach *post mortem* wykazano, że w niektórych włóknach istoty białej proces przebiega nieustannie aż do okresu dorosłości⁽¹⁾. Zastosowanie nowych technik rezonansu magnetycznego pozwala na prześledzenie całego procesu *in vivo*. Wykazano między innymi, że w regionach płatów czołowego i skroniowego u zdrowych mężczyzn objętość istoty białej zwiększa się nieprzerwanie do połowy piątej dekady życia, osiągając swoją szczytową objętość około 47. r.ż.⁽²⁾ Zmiany w istocie szarej przebiegają symetrycznie do zmian w istocie białej, ale wyprzedzają je o około trzy dekady^(2,3). Dlatego też w trakcie prawidłowo przebiegającego postnatalnego rozwoju i dojrzewania okolicy przedczołowej i regionów przyległych, stopniowej redukcji objętości istoty szarej towarzyszy wzrost objętości istoty białej^(1,2). Wydaje się, że w związku z korelującą z wiekiem przewagą rozwoju WM (*white matter* – istota biała) nad GM (*gray matter* – istota szara) zaburzenia rozwoju tej pierwszej mogą być kluczowe dla rozwoju pojawiających się w tym wieku zaburzeń psychicznych, w tym schizofrenii. Istnieją pośrednie dowody na to, że jeśli normalna mie-

INTRODUCTION

According to the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, the underlying cause of the disease may be abnormalities appearing during early phases of neuroembryogenesis. Disturbance of processes occurring during early phases of development of central nervous system (CNS) may affect every functional element of brain structure, i.e. neurons, neural fibers, receptor proteins and neurotransmitters. Irrespective of causes of these disturbances, which are still poorly understood, they result in generalized CNS dysfunction and determine the complex and multi-faceted clinical symptoms of schizophrenia.

The aim of this paper is to present the results of studies focusing on analysis of two key processes in brain development, which may possibly influence the development of schizophrenia symptoms: disturbed myelination compromising the structure of white matter and disturbed neuronal migration compromising the structure of cerebral cortex.

DEVELOPMENT AND FUNCTION OF MYELIN SHEATH

In humans, production of myelin is initiated in the second half of fetal life. Maximal intensity of myelin synthesis is seen within the first post natal year, but post-mortem studies revealed that in some white matter fibers this process extends well into adulthood⁽¹⁾. Implementation of novel MRI techniques enables to follow the whole process in the *in vivo* setting. Studies demonstrated, that within frontal and temporal lobes of healthy males, white matter volume increases continuously until the mid-fifth decade, reaching its peak value at the age of 47⁽²⁾. Changes within the gray matter accompany those in the white matter but precede the former by about 3 decades^(2,3). Therefore, during normal postnatal development and maturation of prefrontal and adjacent areas, there is a gradual reduction of gray matter volume associated with an increase of white matter volume^(1,2).

It appears, that in view of the age-associated prevalence of white matter development over gray matter development, developmental anomalies of the former may be crucial for the appearance of mental disorders occurring at this age, including schizophrenia. There is indirect evidence that disturbance of normal myelination or maturation of white matter structures even in the adult may result in irreversible disruption of brain function⁽²⁾.

linizacja bądź dojrzewanie struktur istoty białej zostają zaburzone, nawet w wieku dorosłym, funkcje mózgowia mogą zostać nieodwracalnie zaburzone⁽²⁾.

Mielina składa się z około 70% z lipidów, w tym z cholesterolu i glikosfingolipidów. Struktura mieliny obejmuje poszczególne frakcje – mielinę zbitą, z której usunięta jest cytoplazma, oraz zawierające cytoplazmę pętle, dzielące się na okołoaaksonalne, okołowęzłowe i domeny zewnętrzne. Liczne białka mieliny ulegają wybiórczej ekspresji w poszczególnych przedziałach jej struktury. Niektóre z białek zawierają domeny pozakomórkowe, które uczestniczą w interakcjach z neuronami.

Niezaburzona struktura mieliny zapewnia prawidłową synchronię oraz jakość połączeń wszystkich struktur mózgowia, ze szczególnym uwzględnieniem kory przedczołowej posiadającej najgęstszą sieć wzajemnych połączeń m.in. z pniem mózgu, wzgórzem, układem limbicznym, innymi regionami kory nowej⁽⁴⁾. Szybkość transmisji neuronalnej zależy w głównej mierze od średnicy włókien oraz grubości ich otoczki mielinowej⁽⁵⁾, gdzie większa grubość powłoki mielinowej wiąże się z większą szybkością przekazu i efektywnością przetwarzania informacji.

Coraz więcej dowodów wskazuje na ważne funkcje białek mieliny związane z procesem mielinizacji. I tak np. CNP i PLP odgrywają rolę we wzroście i utrzymaniu aksonów w istocie białej⁽⁶⁾ oraz synaps w istocie szarej⁽⁷⁾. W szczepach myszy transgenicznych^(8,9) nieprawidłowa nadekspresja PLP prowadzi do degeneracji włókien nerwowych oraz jest toksyczna dla oligodendrocytów, prowadząc do różnego stopnia dysmielinizacji lub demielinizacji wybranych włókien. Niektóre białka mieliny wykazują także aktywność hamującą regenerację włókien nerwowych w obrębie OUN. Takie właściwości opisywano m.in. w przypadku NI-35, NI-250⁽¹⁰⁾ czy białka MAG⁽¹¹⁾.

ROLA OLIGODENDROCYTÓW W PRODUKCJI MIELINY

Oligodendrocyty są odpowiedzialne za produkcję osłonek mielinowych, które otaczają aksony w sposób nieciągły, umożliwiając transdukcję sygnału pomiędzy nieosłoniętymi fragmentami włókien. W rozwoju oligodendrocytów, jeszcze zanim zaczną pełnić swoje funkcje syntetyzujące, można wyróżnić kilka stadiów, które charakteryzuje ekspresja specyficznych cząsteczek powierzchniowych oraz białek związanych z syntezą mieliny. Jednymi z pierwszych białek ulegających ekspresji w dojrzewających oligodendrocytach są DM20, złożona forma PLP (*proteolipid protein*) oraz CNP (*2'3'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*)⁽¹²⁾. Kolejnymi białkami ulegającymi ekspresji są MBP (*myelin basic protein*), złożona forma PLP/DM20 oraz MAG (*myelin-associated glycoprotein*). MAG jest przezbłonowym białkiem odpowiedzialnym za inicjowanie mielinizacji oraz interakcje aksonów z komórkami gleju⁽¹³⁾. Dojrzałe oligodendrocy-

Myelin is in 70% composed of lipids, i.e. cholesterol and glycosphingolipids. Myelin structure includes discrete fractions: compact, which is devoid of cytoplasm, and cytoplasm-containing loops, subdivided into periaxonal, perinodal and external domains. Several myelin proteins are selectively expressed in particular compartments of its structure. Some proteins contain extracellular domains, which participate in interactions with adjacent neurons.

Undisturbed myelin structure guarantees normal synchrony and quality of connections of all brain structures, particularly those of prefrontal cortex, featuring the most dense network of connections with the brainstem, thalamus, limbic system and other neocortical areas⁽⁴⁾. Speed of neuronal transmission depends mainly on fiber diameter and thickness of its myelin sheath⁽⁵⁾, whereby greater thickness of myelin sheath is directly correlated with greater speed of transmission and higher effectiveness of information processing.

There is increasing evidence indicating an important role of myelin proteins in the process of myelination. For example, CNP and PLP play a role in promoting growth and maintenance of axons within the white matter⁽⁶⁾ and synapses within the gray matter⁽⁷⁾. In transgenic mice^(8,9), abnormal overexpression of PLP may lead to degeneration of nerve fibers and is toxic for oligodendrocytes, resulting in varying degrees of dysmyelination or demyelination of selected fibers. Some myelin proteins may inhibit regeneration of nerve fibers within the CNS. Such properties have been described in association with NI-35, NI-250⁽¹⁰⁾ and the MAG protein⁽¹¹⁾.

ROLE OF OLIGODENDROCYTES IN MYELIN PRODUCTION

Oligodendrocytes are responsible for production of myelin sheaths, which provide a discontinuous covering for axons, enabling signal transduction between uncovered segments of fibers. In the development of oligodendrocytes prior to initiation of their synthesizing function, we may define several phases, characterized by expression of specific surface molecules and proteins associated with myelin synthesis. Some of the first proteins expressed in maturing oligodendrocytes are: DM20, complex form of PLP (*proteolipid proteins*) and CNP (*2'3'-cyclic nucleotide phosphodiesterase*)⁽¹²⁾. Proteins expressed later include: MBP (*myelin basic protein*), complex form PLP/DM20 and MAG (*myelin-associated protein*). MAG is a transmembrane protein responsible for initiation of myelination and interactions between axons and glial cells⁽¹³⁾. Mature oligodendrocytes are characterized by MOG expression (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Most genes for myelin proteins undergo alternative splicing during development. Some of them are bound to RBPs (RNA binding proteins) and transported to particular cell compart-

ty charakteryzuje ekspresja MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Większość genów dla białek mieliny ulega alternatywnemu splicingowi w trakcie rozwoju. Niektóre z nich są wiązane przez RBPs (*RNA binding proteins*) i transportowane do poszczególnych kompartmentów komórkowych, gdzie ulegają ekspresji. Zaburzenia ekspresji wymienionych genów mogą mieć wielokierunkowy, niekorzystny wpływ na efektywność przewodnictwa neuronalnego i łączności synaptycznej, wpisując się w model choroby zależnej w głównej mierze od zaburzeń komunikacji międzyneuronalnej⁽¹⁴⁾.

Na zaburzoną funkcję oligodendrocytów w przebiegu schizofrenii wskazują wyniki badań histologicznych, wykazujące zaburzoną dystrybucję i zmniejszoną gęstość tych komórek zarówno w obrębie istoty szarej, jak i białej⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Pośrednio o zaburzeniach ich funkcji świadczy również zmniejszona ekspresja białek charakterystycznych dla tych komórek oraz biorących udział w procesie mielinizacji⁽¹⁸⁾. W badaniach *post mortem* opisywano także zwiększoną liczbę komórek interstycjalnych w istocie białej⁽¹⁹⁾, co może wskazywać na zaburzenia jej integralności.

ZMIANY PATOLOGICZNE W STRUKTURZE MIELINY OBSERWOWANE W SCHIZOFRENII

Najbardziej aktualne dane dotyczące zmian w budowie struktury istoty białej wśród chorujących na schizofrenię pochodzą z badań obrazowych. Jedną z pierwszych obserwacji było wykazanie zmniejszenia całkowitej objętości WM⁽²⁰⁾ oraz regionalne zmiany objętości, głównie w zakresie kory przedczołowej⁽²⁰⁻²²⁾, które korelowały z nasileniem objawów negatywnych^(21,22). Wśród pacjentów chorujących na schizofrenię w obrębie istoty białej opisywane są regiony hiperintensywnego sygnału^(23,24) podobne w swym obrazie do uszkodzeń opisywanych m.in. w przebiegu chorób demielinizacyjnych.

Badania z zastosowaniem transferu magnetyzacji (MTI), poprzez oznaczenie współczynnika transferu magnetyzacji (*magnetization transfer ratio*, MTR), pozwalają pośrednio ocenić integralność struktury mieliny *in vivo*. Stosując tę technikę, wykazano znacząco niższe wartości tego wskaźnika w okolicach czołowych, skroniowych oraz potylicznych w grupie pacjentów chorych, w porównaniu do kontroli⁽²⁵⁾.

Zastosowanie komórek interstycjalnych w istocie białej pozwala ocenić spójność struktury danej tkanki w badanym regionie poprzez pomiar stopnia anizotropii. Zastosowanie tej techniki w grupie chorujących na schizofrenię wykazało znaczne zaburzenia integralności struktury istoty białej w licznych okolicach mózgowia, włączając korę przedczołową, skroniowo-ciemieniową czy ciemieniowo-potyliczną^(26,27). Obniżenie całkowitej anizotropii WM oraz wydłużenie poprzecznego czasu relaksacji tkanki świadczy o rozlanym charakterze zmian w prze-

ments, where their expression takes place. Disturbances of expression of these genes may have a multi-faceted deleterious influence on the effectiveness of neuronal transmission and synaptic communication, thus supporting the model of a disease process whose main feature is disturbed inter neuronal communication⁽¹⁴⁾.

Role of oligodendrocyte dysfunction in the course of schizophrenia is further supported by the results of histopathologic studies, revealing abnormal distribution and decreased density of these cells, both within the gray and the white matter⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. An indirect indicator of their dysfunction is a reduced expression of proteins characteristic for these cells and participating in the myelination process⁽¹⁸⁾. Post mortem studies report an elevated number of interstitial cells within the white matter⁽¹⁹⁾, suggesting a damaged integrity thereof.

ALTERATIONS OF MYELIN STRUCTURE IN SCHIZOPHRENIA

Most up-to-date data concerning alterations in white matter structure in patients with schizophrenia are provided by neuroimaging studies. One of the first findings was a decrease of total white matter volume⁽²⁰⁾ and regional volume changes, particularly within the prefrontal cortex⁽²⁰⁻²²⁾ correlated with the severity of negative signs^(21,22). Within the white matter of schizophrenia patients there are areas of hyperintense signal^(23,24), similar in appearance to lesions described in the course of demyelinating diseases.

Studies using magnetization transfer imaging (MTI) by assessing the magnetization transfer ratio (MTR), enable an indirect evaluation of integrity of myelin structure *in vivo*. Use of this technique revealed significantly reduced values of this index in frontal, temporal and occipital lobes in schizophrenia patients as compared with healthy controls (25).

Application of diffusion tensor imaging (DTI) by measuring the degree of anisotropy, enables to assess coherence of structure of a particular tissue within the area studied. Use of this technique in a group of schizophrenia patients revealed significant disruption of integrity of white matter structure in several areas of brain, including prefrontal, temporoparietal and parieto-occipital cortex^(26,27). Reduced total white matter anisotropy and elongation of transverse relaxation time of tissue indicates diffuse lesions along the course of particular white matter fibers. Similar results have been obtained studying patients with various demyelinating conditions^(28,29).

Proton spectroscopy MR enables visualization of abnormalities in choline structure, suggesting an altered or inadequate myelination of fibers within the temporal lobes of patients with schizophrenia⁽³⁰⁾.

Studies performed *in vivo* using the 31P MR spectroscopy among untreated patients presenting with their

biegu poszczególnych włókien istoty białej. Podobne wyniki uzyskano w badaniach chorych z różnymi schizofreniami o charakterze demielinizacyjnym^(28,29). Spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego umożliwiła uwidocznienie nieprawidłowości w strukturze choliny, sugerujące zaburzoną/niedostateczną mielinizację włókien w obrębie płatów skroniowych wśród pacjentów z rozpoznaną schizofrenią⁽³⁰⁾. W przeprowadzonych *in vivo* badaniach techniką spektroskopii 31P rezonansu magnetycznego wśród nieleczonych pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii wykazano zmiany sugerujące zaburzony metabolizm błon fosfolipidowych, co sugeruje, że proces destrukcji struktury istoty białej jest obecny już na początku choroby⁽³¹⁾.

ZABURZENIA EKSPRESJI GENÓW BIORĄCYCH UDZIAŁ W MIELINIZACJI – NOWE GENY KANDYDUJĄCE W SCHIZOFRENI

Równoległe do dynamicznego postępu w technikach badań obrazowych i histopatologicznych coraz więcej uwagi poświęca się możliwym zaburzeniom na poziomie molekularnym, leżącym u podłoża obserwowanych zmian. Badając zmienność ekspresji poszczególnych genów w obrębie kory przedczołowej w przebiegu przewlekłej schizofrenii, wykazano zaburzenia aktywności licznych genów zaangażowanych w procesy mielinizacji, rozwoju OUN, plastyczności synaptycznej czy neurotransmisji⁽¹⁸⁾. Do genów o prawdopodobnie największym znaczeniu w patogenezie schizofrenii zaliczono te ulegające ekspresji w oligodendrocytach i biorące udział w powstawaniu i utrzymaniu osłonek mielinowych. Jako najważniejsze wymienia się:

- a. MAG (*myelin-associated glycoprotein*) – którego produkt jest glikoproteinowym składnikiem osłonek mielinowych działającym na dojrzałe neurony jako inhibitor wzrostu aksonów⁽³²⁾;
- b. MAL (*myelin and lymphocyte protein*) – białko zlokalizowane głównie w obrębie mieliny zbitkiej, ulegające ekspresji równoległe do powstawania struktury mieliny⁽³³⁾;
- c. CNP (*2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase*) – o nie do końca poznanej funkcji, prawdopodobnie ułatwiający gromadzenie i łączenie mikrotubul do błon komórkowych⁽³⁴⁾; myszy o zaburzonej funkcji tego genu wykazują cechy neuropatologiczne charakterystyczne dla obrazu schizofrenii, takie jak zmniejszenie całkowitej objętości mózgowia, powiększenie rozmiarów komór bocznych czy atrofia ciała modzelowatego⁽⁶⁾;
- d. GEL (*gelsolin*) – zaangażowany w wytwarzanie otoczek mielinowych przez oligodendrocyty poprzez wpływ na polimeryzację włókien aktyny⁽³⁵⁾;
- e. TF (*transferrin*) – o decydującej roli dla dojrzewania oligodendrocytów i mielinogenezy⁽³⁶⁾;

first schizophrenia episode demonstrated lesions suggesting an altered metabolism of phospholipid membranes, indicating that the process of destruction of white matter structures may be active right from the start of the disease⁽³¹⁾.

ALTERATION OF EXPRESSION OF GENES PARTICIPATING IN MYELINATION – NEW CANDIDATE GENES IN SCHIZOPHRENIA

In parallel with a dynamic progress in imaging technology and histopathologic studies, there is an increasing interest in the detection of possible alterations on molecular level, as the underlying cause of lesions observed. Studies of variations of expression of particular genes within the prefrontal cortex in the course of chronic schizophrenia, revealed disordered activity of several genes participating in the processes of myelination, CNS development, synaptic plasticity and neurotransmission⁽¹⁸⁾. Genes which are probably crucial for the pathogenesis of schizophrenia include those expressed in oligodendrocytes, controlling production and maintenance of myelin sheaths. The most important include:

- a. MAG (*myelin-associated glycoprotein*), encoding a glycoprotein component of myelin sheath, acting as an axon growth inhibitor on mature neurons⁽³²⁾;
- b. MAL (*myelin and lymphocyte protein*), a protein located mainly within compact myelin, expressed in parallel to development of myelin structure⁽³³⁾;
- c. CNP (*2',3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase*), whose function is still poorly understood, probably facilitating accumulation and binding of microtubules to cell membranes⁽³⁴⁾; mice with dysfunction of this gene present neuropathological features typical for schizophrenia, e.g. reduction of total brain volume, increased size of lateral ventricles and atrophy of corpus callosum⁽⁶⁾;
- d. GEL (*gelsolin*) – participating in production of myelin sheath by oligodendrocytes by acting on polymerization of actin fibers⁽³⁵⁾;
- e. TF (*transferrin*), playing a crucial role in oligodendrocyte maturation and myelinogenesis⁽³⁶⁾;
- f. ErbB3 (*v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3*) – receptor protein for neuregulin, participating in the development of Schwann cells and myelination⁽³⁷⁾.

Subsequent reports increasingly focus on the QKI gene (*quaking*)⁽³⁸⁾. It encodes a sequence of several protein products subjected to alternative splicing (QKI-5, QKI-6, QKI-7), participating in myelin synthesis and differentiation of oligodendrocytes. Mice with dysfunction of this gene present severe disturbances of myelin structure within the CNS, in the form of incorrect distribution of proteins and dysregulation of formation of cytoplasmic loops⁽³⁹⁾. Similar lesions, although much less severe, have

- f. ErbB3 (*v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3*) – białko receptorowe dla neureguliny, biorące udział w rozwoju komórek Schwanna i mielinizacji⁽³⁷⁾.

W kolejnych opracowaniach coraz więcej uwagi poświęca się także genowi QKI (*quaking*)⁽³⁸⁾. Gen ten koduje sekwencję kilku produktów białkowych poddawanych alternatywnemu splicingowi (QKI-5, QKI-6, QKI-7), zaangażowanych w syntezę mieliny oraz różnicowanie oligodendrocytów. U myszy z zaburzoną funkcją tego genu obserwuje się poważne zaburzenia w strukturze mieliny w obrębie OUN pod postacią nieprawidłowego upakowania białek oraz dysregulacji w procesie tworzenia pętli cytoplazmatycznych⁽³⁹⁾. Podobne zmiany, choć o znacznie mniejszym nasileniu, zaobserwowano w regionie kory przedczołowej i jądra ogoniastego w schizofrenii⁽⁴⁰⁾. Ekspresja MAG, QKI i TF jest znacznie zmniejszona w licznych okolicach mózgowia, włączając korę zakrętu obręczy i hipokampa. Myszy ze zmutowanym lub wyłączonym genem z tej grupy prezentują ciężkie zmiany demielinizacyjne w obrębie OUN⁽⁴¹⁻⁴³⁾. TF i QKI odgrywają prawdopodobnie rolę w przemianach metabolicznych związanych z produkcją mieliny oraz różnicowaniem oligodendrocytów^(44,45). Zaburzona ekspresja tych genów w grupie pacjentów chorujących na schizofrenię może zatem wpływać na liczebność populacji dojrzałych oligodendrocytów i efektywność produkcji mieliny przez ocalałe komórki.

Budowa i funkcje poszczególnych elementów struktury aksonów są regulowane i mediowane za pośrednictwem licznych cząstek adhezyjnych, m.in. MAG, MAL, PMP22 czy PLP. Wykazano, iż struktura genów dla tych protein, ulegających ekspresji zarówno w komórkach neuronalnych, jak i komórkach Schwanna, jest wyraźnie zaburzona w schizofrenii⁽⁴⁶⁾. Zaburzona ekspresja kodowanych przez nie białek może więc pośrednio wpływać na procesy transdukcji sygnału^(47,48) czy lokalizację kanałów jonowych^(49,50) i przyczyniać się do obrazu zaburzeń łączności synaptycznej opisywanych jako charakterystyczne dla schizofrenii.

MIGRACJA NEURONÓW W PROCESIE ROZWOJU OUN. REELINA ORAZ JEJ MOŻLIWY UDZIAŁ W PATOGENEZIE SCHIZOFRENII

Innym procesem o możliwie kluczowej roli dla powstania zaburzeń schizofrenicznych jest zachodzący w rozwoju prenatalnym proces migracji neuronalnej. W prawidłowo przebiegającym procesie neurony powstające w okolicach okołokomorowych i wyniosłości zwojowej wędrują do miejsca ich ostatecznej destynacji w korze mózgowej^(51,52). Pierwsze komórki osiedlają się w zewnętrznych regionach przyszłej kory mózgowej, tworząc tak zwaną przedpłytę (*preplate*). Kiedy powstaje już właściwa płyta korowa (*cortical plate*), nagromadzone komórki

been observed within prefrontal cortex and caudate nucleus in schizophrenia patients⁽⁴⁰⁾.

Expression of MAG, QKI and TF is significantly reduced in several areas of brain, including cortex of the gyrus cinguli and hippocampus. Mice with mutated or blocked genes of this group present severe demyelination of the CNS⁽⁴¹⁻⁴³⁾. TF and QKI probably play a role in metabolic pathways associated with production of myelin and oligodendrocyte differentiation^(44,45). Disturbed expression of these genes in patients with schizophrenia may have an impact on size of population of mature oligodendrocytes and effectiveness of myelin production by surviving cells. Form and function of particular components of axonal structure are regulated and mediated by several adhesion molecules, including MAG, MAL, PMP22 and PLP. It was shown, that structure of genes encoding these proteins, being expressed both in neurons and in Schwann cells, becomes clearly disturbed in schizophrenia⁽⁴⁶⁾. Disturbed expression of proteins encoded by these genes may indirectly influence processes of signal transduction^(47,48) or location of ion channels^(49,50), thus contributing to the development of symptoms of disorders of synaptic transmission considered typical for schizophrenia.

MIGRATION OF NEURONS IN THE PROCESS OF CNS DEVELOPMENT. REELIN AND ITS POSSIBLE ROLE IN THE PATHOGENESIS OF SCHIZOPHRENIA

Another process, which may play a crucial role in the development of schizophrenic disorders, is prenatal neuronal migration. In normal conditions, neurons generated within the periventricular germinal matrix and ganglionic eminences migrate to their final destination within the cerebral cortex^(51,52). First cells settle in the most external areas of future cortex, creating the so-called "pre-plate". Once the proper "cortical plate" is formed, accumulated cells divide into two populations – the Cajal-Retzius cells in the marginal zone and the subplate zone cells localized below the cortical plate⁽⁵³⁾. Further formation of the cortical zone is carried out by assimilation of subsequent migrating cells according to the "from inside to outside" gradient⁽⁵⁴⁾.

Several post mortem studies performed in patients with schizophrenia indirectly point to disturbances of neuronal migration process, both within the prefrontal cortex and the dentate gyrus⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. The latest studies focus on correlations between molecular disorders in genes responsible for normal course of migration process and cognitive deficits depending on prefrontal cortex dysfunction⁽⁵⁸⁾.

It is considered, that reelin, a protein secreted by Cajal-Retzius cells, may play a key role in neuronal migration process⁽⁵⁹⁾. Reelin is encoded by the RELN gene of 450 kb, composed of 3461 aminoacids, being expressed in the Cajal-Retzius cells, other precursor cells of forebrain

dzielią się na dwie populacje – komórki Cajala-Retziusa w strefie marginalnej oraz komórki strefy podpłytywowej (*subplate*), zlokalizowane poniżej płyty korowej⁽⁵³⁾. Dalsze formowanie strefy korowej odbywa się poprzez włączanie kolejnych migrujących komórek zgodnie z gradientem „od wewnątrz na zewnątrz”⁽⁵⁴⁾.

Liczne badania *post mortem* przeprowadzone w grupie osób chorujących na schizofrenię wskazują pośrednio na zaburzenia procesu migracji zarówno w obrębie kory przedczołowej, jak i zakrętu zębatego⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Najnowsze badania koncentrują się także na powiązaniu zaburzeń na poziomie molekularnym w genach odpowiedzialnych za kontrolę prawidłowego procesu migracji a deficytami poznawczymi zależnymi od funkcji kory przedczołowej⁽⁵⁸⁾.

Uważa się, że kluczową rolę w procesie migracji neuronalnej odgrywa białko wydzielane przez komórki Cajala-Retziusa – reelina⁽⁵⁹⁾. Reelina jest białkiem kodowanym przez gen RELN wielkości około 450 kb, zbudowanym z 3,461 aminokwasów ulegającym ekspresji w komórkach Cajala-Retziusa, innych komórkach prekursorowych strefy marginalnej przodomózgowia oraz komórkach zewnętrznej warstwy ziarnistej mózdzku⁽⁶⁰⁾. Do najczęściej wymienianych funkcji przypisywanych reelinie należy regulowanie rozmieszczenia neuronów piramidalnych, interneuronów oraz komórek Purkiniego lub/ oraz ich tropizm w trakcie rozwoju OUN⁽⁶⁰⁾. W okresie postnatalnym głównymi źródłami białka stają się poziome i dwubiegunowe interneurony GABA-ergiczne kory przodomózgowia⁽⁶¹⁾. Badania immunohistochemiczne wskazują także na obecność pozakomórkowej frakcji reeliny, zlokalizowanej w neuropilu i częściowo – w macierzy zewnątrzkomórkowej⁽⁶¹⁾. U myszy z mutacją genu dla reeliny (*reeler*) przedpłyta nie ulega rozdziałowi na warstwę marginalną i podpłytywą, a normalny gradient migracji („od wewnątrz na zewnątrz”) ulega odwróceniu⁽⁶²⁾.

Na zaburzoną funkcję tego białka w patogenezie schizofrenii wskazują badania potwierdzające jego zmniejszoną ekspresję w licznych okolicach mózgowia chorych pacjentów⁽⁶³⁾. Ponieważ ekspresja mRNA dla reeliny zachodzi zarówno w okresie pre-, jak i postnatalnym, przypuszcza się, że zaburzenia jej funkcji mogą wpływać nie tylko na rozwój podatności na chorobę, ale także na powstawanie neuronalnych dysfunkcji, które leżą bezpośrednio u podłoża objawów schizofrenii⁽⁶³⁾.

HAR1 – NOWY GEN KANDYDUJĄCY

Zastosowanie genomiki porównawczej pozwoliło zidentyfikować najbardziej zmienne fragmenty DNA w ludzkim genomie, co umożliwiło wytypowanie kilku regionów kandydujących o potencjalnym znaczeniu dla przebiegu ewolucji naszego gatunku. W badaniu Pollard i wsp.⁽⁶⁴⁾ zidentyfikowano 49 regionów o statystycznie większym tempie zmienności, tzw. HARs (*human accelerated regions*). 96% HARs obejmuje fragmenty niekodujące białka, znacząca większość sąsiaduje z regionami zwią-

marginal zone and in the cells of external granular layer of the cerebellum⁽⁶⁰⁾. Functions most frequently associated with reelin include: control of distribution and allocation of pyramidal neurons, interneurons and Purkinje cells and/or their tropism during CNS development⁽⁶¹⁾. During postnatal life, the principal sources of this protein are horizontal and bipolar GABA-ergic interneurons within the telencephalic cortex⁽⁶²⁾. Immunohistochemical studies revealed also the presence of extracellular fraction of reelin, located within the neuropil and – partly – in the extracellular matrix⁽⁶²⁾. In mice with mutation of the reelin gene (“reeler”), the preplate does not divide into marginal layer and subplate layer, while the normal “from inside to outside” gradient becomes reversed⁽⁶³⁾. Dysfunction of this protein in the pathogenesis of schizophrenia is confirmed by studies revealing its reduced expression in several areas of brain of the patients⁽⁶⁴⁾. As the expression of mRNA for reelin takes place both pre- and postnatally, many believe that its dysfunction may influence not only susceptibility to this disease, but also the development of neuronal dysfunctions which result directly in schizophrenic symptoms⁽⁶⁴⁾.

HAR1 – A NEW CANDIDATE GENE

Application of comparative genomics, enabling identification of most variable sequences of DNA in human genome, has made it possible to detect several candidate regions, of potential importance for evolution of our species. In their study, Pollard et al.⁽⁶⁵⁾ identified 49 regions featuring statistically higher rate of mutations, the so-called HAR (human accelerated regions). Overall, 96% of HARs involves non-encoding segments of the genome, a significant majority is adjacent to regions associated with regulation of transcription, while about 24% – with genes involved in neurodevelopment.

Particularly interesting is the HAR1 region of 118 kb, featuring maximal frequency of mutations, estimated at 18 replacements as compared with the genome of most closely related Primates. The HAR1 region, located on the last loop of the chromosome 20q, is a part of paired genes HAR1F and HAR1R, overlapping and undergoing independent transcription. They do not encode any protein, but probably form stable and functionally important RNA structures.

Several facts point to the HAR1F as a new candidate gene. Studies have demonstrated a strong and specific expression of HAR1F in the developing neocortex during early phases of embryonal development (7-9 weeks of fetal life), continuing at least until the 17-19 fetal week. HAR1F becomes expressed in the dorsal part of forebrain, constituting a primordium of developing cerebral cortex, in the cells of superior layer of cortical plate and at this stage its expression has not been detected in any other part of forebrain. Between the 17th and 24th week, HAR1F expression has been detected in other

zanymi z regulacją transkrypcji, a około 24% – z genami biorącymi udział w neurorozwoju.

Szczególne zainteresowanie wzbudził region HAR1 wielkości 118bp o maksymalnym nasileniu zmienności, szacowanym na 18 podstawień w porównaniu z genomem najbliższej spokrewnionych naczelnych. Leżący na ostatniej pętli chromosomu 20q region HAR1 jest częścią pary nakładających się, ulegających niezależnej transkrypcji genów HAR1F i HAR1R, nie kodujących struktury białka, ale prawdopodobnie tworzących stabilne struktury RNA o znaczeniu funkcjonalnym.

Za wytypowaniem genu HAR1F jako nowego genu kandydującego przemawia kilka faktów. Wykazano silną i specyficzną ekspresję HAR1F w rozwijającej się korze nowej we wczesnych etapach rozwoju embrionalnego (początek ok. 7-9 Hbd), która utrzymuje się przynajmniej do 17-19 Hbd. HAR1F ulega ekspresji w obrębie grzbietowej części przodomózgowia (stanowiącego zawiązek rozwijającej się kory mózgowej), komórkach górnej warstwy płyty korowej i na tym etapie nie stwierdza się jego ekspresji w żadnej innej części przodomózgowia. Pomiędzy 17-24 Hbd ekspresję HAR1F obserwowano także w innych regionach mózgu poza korą (m.in. zawiązkach struktur hipokampa, zakrętu zębatego, kory mózdzku, czy jąder tyłomózgowia).

Znaczący dla potencjalnej roli w rozwoju zaburzeń psychiatrycznych jest fakt, iż w rozwijającej się korze mózgowej HAR1F wykazuje koekspresję z białkiem reeliny w tej samej populacji komórek oraz prezentuje zbliżony wzorzec ekspresji do tego białka oraz jego receptora – VLDLR. HAR1F ulega selektywnej ekspresji w neuronach Cajala-Retziusa oraz w neuronach górnej warstwy płyty korowej i jest tam wykrywalny do około 17-19 Hbd. Również pozakorowa lokalizacja HAR1F (m.in. kora mózdzku, jądro oliwkowate) pokrywa się z wzorcem ekspresji, jaki prezentuje reelina^(65,66).

Powyższe dane sugerują możliwy udział genu HAR1F w regulacji funkcji reeliny, będącej istotnym czynnikiem kontrolującym przebieg rozwoju OUN, bądź jej receptora i przez to na jego pośredni udział w patogenezie schizofrenii.

PODSUMOWANIE

Jak dotychczas teoria neurorozwojowa wydaje się najbardziej wyjaśniać patogenezę i złożony przebieg schizofrenii. Zaburzenia w przebiegu co najmniej kilku w znacznej części uzupełniających się lub nakładających mechanizmów mogą przyczyniać się do powstania charakterystycznego obrazu klinicznego tej choroby. Zmiany objętości istoty białej obserwowane w badaniach obrazowych, zaburzona funkcja oligodendrocytów czy zmiany w ekspresji białek biorących udział w procesie mielinizacji stanowią przekonujące dowody na obecność zaburzeń tej struktury w przebiegu schizofrenii. Postulowany od dawna udział zaburzeń w rozwoju

brain areas outside the cortex (including primordia of hippocampus, dentate gyrus, cerebellar cortex and rhombencephalic nuclei).

Of significance for a potential role of HAR1F in the development of psychotic disorders is the fact, that in the developing cerebral cortex it is coexpressed with reelin in the same population of cells and presents a similar pattern of expression of the protein and its receptor – VLDLR. HAR1F is selectively expressed in the Cajal-Retzius neurons and in neurons of superior layer of cortical plate and is detected there about the 17-19 week of fetal life. Also, extra cortical location of HAR1F (including cerebellar cortex, olivary nucleus) is similar to the pattern of expression of reelin^(66,67).

The above-presented data suggest a possible role of the HAR1F gene in the regulation of reelin or its receptor function, being itself an important factor controlling CNS development, and thus its indirect implication in the pathogenesis of schizophrenia.

SUMMATION

To-date, the neurodevelopmental hypothesis seems to address most closely the pathogenesis and complex course of schizophrenia. Disturbances of several at least, mostly complimentary or overlapping mechanisms, may contribute to the development of characteristic clinical symptoms of the disease. Change of white matter volume revealed by imaging studies, disordered function of oligodendrocytes or alterations in the expression of proteins involved in the myelination process, constitute convincing evidence for the influence of abnormalities within this structure on the course of schizophrenia. The role of disturbed CNS development early in fetal life, postulated since a long time, has been lately confirmed by alterations in expression of key proteins, which regulate basic processes of neural development and their potential regulators. Subsequent studies, focusing deeper on complex mechanisms on molecular level, should allow to elucidating further the sequence of events resulting ultimately in clinical signs of this still mysterious disease.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Benes F.M., Turtle M., Khan Y., Farol P.: Myelination of a key relay zone in the hippocampal formation occurs in the human brain during childhood, adolescence, and adulthood. *Arch. Gen. Psychiatry* 1994; 51: 477-484.
2. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. i wsp.: Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2001; 58: 461-465.
3. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O. i ws.: Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 861-863.

embrionalnym znajduje potwierdzenie w zaburzonej ekspresji kluczowych białek kierujących procesami neurorozwoju oraz ich potencjalnych regulatorów.

Kolejne badania, wnikając głębiej w złożone mechanizmy na poziomie molekularnym, powinny w coraz większym stopniu objaśniać sekwencję zdarzeń, której wypadkową jest obraz kliniczny tej tajemniczej choroby.

4. Miller E.K.: The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000; 1: 59-65.
5. Aboitiz F., Scheibel A.B., Fisher R.S., Zaidel E.: Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain Res.* 1992; 598: 143-153.
6. Lappe-Siefke C., Goebbels S., Gravel M. i wsp.: Disruption of *Cnp1* uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. *Nat. Genet.* 2003; 33: 366-374.
7. Kaifu T., Nakahara J., Inui M. i wsp.: Osteopetrosis and thalamic hypomyelination with synaptic degeneration in *DAP12*-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 323-332.
8. Kagawa T., Ikenaka K., Inoue Y. i wsp.: Glial cell degeneration and hypomyelination caused by overexpression of myelin proteolipid protein gene. *Neuron* 1994; 13: 427-442.
9. Readhead C., Schneider A., Griffiths I., Nave K.A.: Premature arrest of myelin formation in transgenic mice with increased proteolipid protein gene dosage. *Neuron* 1994; 12: 583-595.
10. Caroni P., Schwab M.E.: Two membrane protein fractions from rat central myelin with inhibitory properties for neurite growth and fibroblast spreading. *J. Cell Biol.* 1988; 106: 1281-1288.
11. McKerracher L., David S., Jackson D.L. i wsp.: Identification of myelin-associated glycoprotein as a major myelin-derived inhibitor of neurite growth. *Neuron* 1994; 13: 805-811.
12. Baumann N., Pham-Dinh D.: Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system. *Physiol. Rev.* 2001; 81: 871-927.
13. Schachner M., Bartsch U.: Multiple functions of the myelin-associated glycoprotein *MAG* (siglec-4a) in formation and maintenance of myelin. *Glia* 2000; 29: 154-165.
14. Spencer K.M., Nestor P.G., Perlmuter R. i wsp.: Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2004; 101: 17288-17293.
15. Hof P.R., Haroutunian V., Copland C. i wsp.: Molecular and cellular evidence for an oligodendrocyte abnormality in schizophrenia. *Neurochem. Res.* 2002; 27: 1193-1200.
16. Uranova N.A., Vostrikov V.M., Orlovskaya D.D., Rachmanova V.I.: Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr. Res.* 2004; 67: 269-275.
17. Tkachev D., Mimmack M.L., Ryan M.M. i wsp.: Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362: 798-805.
18. Hakak Y., Walker J.R., Li C. i wsp.: Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2001; 98: 4746-4751.
19. Kirkpatrick B., Conley R.C., Kakoyannis A. i wsp.: Interstitial cells of the white matter in the inferior parietal cortex in schizophrenia: An unbiased cell-counting study. *Synapse* 1999; 34: 95-102.
20. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. i wsp.: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
21. Sanfilippo M., Lafargue T., Rusinek H. i wsp.: Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 471-480.
22. Sigmundsson T., Suckling J., Maier M. i wsp.: Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 234-243.
23. Rivkin P., Kraut M., Barta P. i wsp.: White matter hyperintensity volume in late-onset and early-onset schizophrenia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2000; 15: 1085-1089.
24. Sachdev P., Brodaty H.: Quantitative study of signal hyperintensities on T2-weighted magnetic resonance imaging in late-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1958-1967.
25. Foong J., Symms M.R., Barker G.J. i wsp.: Neuropathological abnormalities in schizophrenia: evidence from magnetization transfer imaging. *Brain* 2001; 124: 882-892.
26. Minami T., Nobuhara K., Okugawa G. i wsp.: Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2003; 47: 141-145.
27. Ardekani B.A., Nierenberg J., Hoptman M.J. i wsp.: MRI study of white matter diffusion anisotropy in schizophrenia. *Neuroreport* 2003; 14: 2025-2029.
28. Filippi M., Cercignani M., Inglese M. i wsp.: Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 304-311.
29. Ito R., Melhem E.R., Mori S. i wsp.: Diffusion tensor brain MR imaging in X-linked cerebral adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2001; 56: 544-547.
30. Maier M., Ron M.A.: Hippocampal age-related changes in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr. Res.* 1996; 22: 5-17.
31. Fukuzako H., Fukuzako T., Hashiguchi T. i wsp.: Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naive schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry* 1999; 156: 1205-1208.
32. Cui Q.: Actions of neurotrophic factors and their signaling pathways in neuronal survival and axonal regeneration. *Mol. Neurobiol.* 2006; 33: 155-179.
33. Frank M.: MAL, a proteolipid in glycosphingolipid enriched domains: functional implications in myelin and beyond. *Prog. Neurobiol.* 2000; 60: 531-544.
34. Bifulco M., Laezza C., Stingo S., Wolff J.: 2',3'-Cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase: a membrane-bound, microtubule-associated protein and membrane anchor for tubulin. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 99: 1807-1812.
35. Tanaka J., Sobue K.: Localization and characterization of gelsolin in nervous tissues: gelsolin is specifically enriched in myelin-forming cells. *J. Neurosci.* 1994; 14: 1038-1052.
36. Saleh M.C., Espinosa de los Monteros A., de Arriba Zepa G.A. i wsp.: Myelination and motor coordination are increased in transferrin transgenic mice. *J. Neurosci. Res.* 2003; 72: 587-594.
37. Riethmacher D., Sonnenberg-Riethmacher E., Brinkmann V. i wsp.: Severe neuropathies in mice with targeted mutations in the *ErbB3* receptor. *Nature* 1997; 389: 725-730.
38. Haroutunian V., Katsel P., Dracheva S., Davis K.L.: The human homolog of the *QKI* gene affected in the severe dysmyelination "quaking" mouse phenotype: downregulat-

- ed in multiple brain regions in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1834-1837.
39. Hardy R.J.: Molecular defects in the dysmyelinating mutant quaking. *J. Neurosci. Res.* 1998; 51: 417-422.
 40. Uranova N.A., Vostrikov V.M., Orlovskaya D.D., Rachtmanova V.I.: Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr. Res.* 2004; 67: 269-275.
 41. Griffiths I., Klugmann M., Anderson T. i wsp.: Axonal swellings and degeneration in mice lacking the major proteolipid of myelin. *Science* 1998; 280: 1610-1613.
 42. Nave K.A.: Neurological mouse mutants and the genes of myelin. *J. Neurosci. Res.* 1994; 38: 607-612.
 43. Weiss M.D., Hammer J., Quarles R.H.: Oligodendrocytes in aging mice lacking myelin-associated glycoprotein are dystrophic but not apoptotic. *J. Neurosci. Res.* 2000; 62: 772-780.
 44. Connor J.R., Roskams A.J., Menzies S.L., Williams M.E.: Transferrin in the central nervous system of the shiverer mouse myelin mutant. *J. Neurosci. Res.* 1993; 36: 501-507.
 45. Li Z., Zhang Y., Li D., Feng Y.: Destabilization and mislocalization of myelin basic protein mRNAs in quaking dysmyelination lacking the QKI RNA-binding proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 4944-4953.
 46. Katsel P., Davis K.L., Haroutunian V.: Variations in myelin and oligodendrocyte-related gene expression across multiple brain regions in schizophrenia: a gene ontology study. *Schizophr. Res.* 2005; 79: 157-173.
 47. Bhat M.A., Rios J.C., Lu Y. i wsp.: Axon-glia interactions and the domain organization of myelinated axons requires neurexin IV/Caspr/Paranodin. *Neuron* 2001; 30: 369-383.
 48. Boyle M.E., Berglund E.O., Murai K.K. i wsp.: Contactin orchestrates assembly of the septate-like junctions at the paranode in myelinated peripheral nerve. *Neuron* 2001; 30: 385-397.
 49. Poliak S., Peles E.: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 968-980.
 50. Rios J.C., Rubín M., St Martin M. i wsp.: Paranodal interactions regulate expression of sodium channel subtypes and provide a diffusion barrier for the node of Ranvier. *J. Neurosci.* 2003; 23: 7001-7011.
 51. Anderson S.A., Eisenstat D.D., Shi L., Rubenstein J.L.: Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on *Dlx* genes. *Science* 1997; 278: 474-476.
 52. Lavdas A.A., Grigoriou M., Pachnis V., Parnavelas J.G.: The medial ganglionic eminence gives rise to a population of early neurons in the developing cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1999; 19: 7881-7888.
 53. Marin-Padilla M.: Prenatal ontogenetic history of the principal neurons of the neocortex of the cat (*Felis domestica*). A Golgi study. II. Developmental differences and their significances. *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 1972; 136: 125-142.
 54. Rakic P.: Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. *Science* 1974; 183: 425-427.
 55. Fatemi S.H., Earle J.A., McMenomy T.: Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression. *Mol. Psychiatry* 2000; 5: 654-663, 571.
 56. Guidotti A., Auta J., Davis J.M. i wsp.: Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a post mortem brain study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 1061-1069.
 57. Knable M.B., Torrey E.F., Webster M.J., Bartko J.J.: Multivariate analysis of prefrontal cortical data from the Stanley Foundation Neuropathology Consortium. *Brain Res. Bull.* 2001; 55: 651-659.
 58. Tabares-Seisdedos R., Escamez T., Martínez-Giménez J.A. i wsp.: Variations in genes regulating neuronal migration predict reduced prefrontal cognition in schizophrenia and bipolar subjects from mediterranean Spain: a preliminary study. *Neuroscience* 2006; 139: 1289-1300.
 59. Lambert de Rouvroit C., Goffinet A.M.: The reeler mouse as a model of brain development. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 1998; 150: 1-106.
 60. Curran T., D'Arcangelo G.: Role of reelin in the control of brain development. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1998; 26: 285-294.
 61. Pesold C., Impagnatiello F., Pisu M.G. i wsp.: Reelin is preferentially expressed in neurons synthesizing gamma-aminobutyric acid in cortex and hippocampus of adult rats. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 3221-3226.
 62. Sheppard A.M., Pearlman A.L.: Abnormal reorganization of preplate neurons and their associated extracellular matrix: an early manifestation of altered neocortical development in the reeler mutant mouse. *J. Comp. Neurol.* 1997; 378: 173-179.
 63. Impagnatiello F., Guidotti A.R., Pesold C. i wsp.: A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 15718-15723.
 64. Pollard K.S., Salama S.R., Lambert N. i wsp.: An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* 2006; 443: 167-172.
 65. Tissir F., Goffinet A.M.: Reelin and brain development. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 496-505.
 66. Tissir F., Lambert de Rouvroit C., Goffinet A.M.: The role of reelin in the development and evolution of the cerebral cortex. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002; 35: 1473-1484.