

Badania rodzinne polimorfizmów genu transformującego czynnika wzrostu beta1 (Transforming Growth Factor Beta1, TGFB1) w schizofrenii

Family association study of Transforming Growth Factor Beta1 gene polymorphisms in schizophrenia

Paweł Kapelski ^{1,2}, Maria Skibińska ¹, Małgorzata Maciukiewicz ³, Dorota Zaremba ¹, Maria Jasiak ², Joanna Hauser ^{1,2}

¹Zakład Genetyki w Psychiatrii Katedry Psychiatrii UM w Poznaniu

²Klinika Psychiatrii Dorosłych UM w Poznaniu

³Pharmacogenetics Research Clinic, Campbell Family Mental Health Research, Institute Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canada

Summary

Aim. Schizophrenia is a serious mental illness with chronic symptoms and significant impairment in psychosocial functioning. An etiopathological role for immunologic abnormalities in schizophrenia was hypothesized. Inflammatory markers are well-known etiological factors for psychiatric disorders, including schizophrenia. Several studies have investigated the possible effects of antipsychotics on inflammation and neurogenesis. Additionally, anti-inflammatory adjuvant therapy has been under investigation as a treatment option for schizophrenia. Transforming Growth Factor Beta 1 (TGFB1) signaling is critical for many biological processes, including proliferation, development, differentiation and regeneration. Multiple members of the TGFB1 superfamily play a role in the developing nervous system and are regulated by neuronal activity. We conducted family-based study to assess whether *TGFB1* gene is associated with susceptibility to schizophrenia in Polish population.

Methods. Two functional polymorphisms: rs1800469 (C-509T) and rs1800470 (T869C) of *TGFB1* gene were analyzed within a group of 147 trios (patients diagnosed with schizophrenia and their healthy parents) using Transmission Disequilibrium Test (TDT).

Results. No association of these polymorphisms with schizophrenia was found in Polish population.

Conclusions. Further studies on larger groups along with correlation with circulating protein levels are needed.

Słowa kluczowe: schizofrenia, polimorfizm, transformujący czynnik wzrostu beta 1

Key words: schizophrenia, polymorphism, Transforming Growth Factor Beta 1

Wstęp

Etiologia schizofrenii pozostaje niejasna, jednak coraz liczniejsze badania wykazujące wzrost poziomu wielu prozapalnych cytokin w surowicy pacjentów ze schizofrenią wskazują na immunogenetyczne podłoże choroby [1]. Cytokiny mogą działać zarówno jako immunomodulatory, jak i neuromodulatory [2]. Są one aktywnie transportowane przez barierę krew–mózg oraz produkowane przez neurony i komórki glejowe w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [3]. Wykazano, że cytokiny biorą udział w regulacji wielu funkcji neuronów, takich jak neurotransmisja, plastyczność synaps, oraz regulują przeżycie neuronów [4]. Aktywacja systemu cytokin może powodować zmiany neuropatologiczne pojawiające się w OUN pacjentów ze schizofrenią. Liczne badania wykazały, że terapia lekami przeciwpsychotycznymi oddziałują na system cytokin [5]. Ich wpływ na ten system cytokin może przynajmniej w części odpowiadać za skuteczność działania tych leków. Można się spodziewać, że leki przeciwpsychotyczne z udokumentowanym efektem działania na system cytokin przyniosą pacjentom dodatkową korzyść przez normalizację już wcześniej istniejących zaburzeń w tym systemie [5].

Transformujący czynnik wzrostu beta (transforming growth factor beta – TGFB) reprezentuje rodzinę cytokin z blisko powiązаныmi izoformami, kodowanymi przez trzy różne geny. *TGFB1*, *TGFB2* i *TGFB3* wykazują ekspresję w różnych komórkach OUN, między innymi neuronach, astrocytach i mikrogleju [6, 7] oraz są skutecznymi czynnikami przeżycia dla śródmózgowych neuronów dopaminergicznych [8]. TGFB1 jest wielofunkcyjną cytokiną i kluczowym regulatorem wzrostu i różnicowania komórki, modulacji immunologicznej, gojenia ran i embriogenezy [9]. TGFB1 odgrywa ważną rolę w przeżyciu komórek nerwowych i ich powrocie do normalnego funkcjonowania w przebiegu chorób OUN [10] oraz może być decydującym regulatorem w rozwoju OUN [11]. TGFB1 wywiera również efekt troficzny na neurony dopaminergiczne [12].

Szlak sygnałowy inicjowany przez TGFB w analizie GWAS (badań asocjacyjnych całego genomu; Genome Wide Association Study) wykazuje silną asocjację ze schizofrenią. Wyniki te potwierdzają dwa badania przeprowadzone przez Jia i wsp. przy użyciu zaawansowanych metod statystycznych (Gene Set Enrichment Analysis – GSEA (wzbogacona analiza szlaków); test hipergeometryczny; generalised additive model for GWAS analysis – gamGWAS (uogólniony model addytywny dla GWAS)) [13, 14]. Szlak ten jest zaangażowany w wiele procesów komórkowych, między innymi ochronę neuronów przed apoptozą i ekscytotoksycznością [15]. Szlak sygnałowy TGFB jest włączony w wielorakie procesy neurorozwoju [16] i neurogenezy u dorosłych [17, 18]. Kontroluje wiele procesów komórkowych, między innymi różnicowanie, apoptozę,

proliferaację i rozpoznawanie komórek [19, 20]. Kanoniczny szlak sygnałowy TGFB jest krytyczny w modulacji przewodzenia synaptycznego GABA_A i homeostazy dendrytycznej. Co więcej, zaburzenie równowagi w hamowaniu i pobudzaniu szlaków w obrębie hipokampa mogą wywoływać zmiany zachowania charakterystyczne dla chorób psychicznych [21]. Stwierdzono, że składniki szlaku sygnałowego TGFB w hipokampie ulegają zmianie u ludzi w zaburzeniach psychicznych, takich jak schizofrenia [22].

W badaniach poziomów TGFB1 i TGFB2 w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono różnice pomiędzy pacjentami ze schizofrenią a osobami zdrowymi [23]. Poziom TGFB1 w surowicy był istotnie wyższy u osób z pierwszym epizodem psychozy [24] oraz u pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii w porównaniu z grupą kontrolną [25]. Frydecka i wsp. wykazali, że poziom TGFB w surowicy był istotnie wyższy u chorych na schizofrenię niż u zdrowych osób z grupy kontrolnej [26]. Inne badania nie wykazały różnic w poziomach TGFB w surowicy pomiędzy niezajmującymi leków pacjentami z chronicznym przebiegiem schizofrenii w fazie zaostrzenia i grupą kontrolną [27, 28]. Badanie przeprowadzone przez Kim i wsp. wykazało podwyższony poziom TGFB1 w osoczu pacjentów ze schizofrenią i jego normalizację w trakcie leczenia [29]. W metaanalizie Miller i wsp. potwierdzili znaczące obniżenie poziomu TGFB we krwi po leczeniu przeciwpsychotycznym [24]. Również niedawne badanie na polskiej populacji wykazało znaczące obniżenie poziomu TGFB1 w surowicy u pacjentów z chronicznym przebiegiem schizofrenii po 28-dniowej kuracji aripiprazolem [30]. TGFB okazał się markerem stanu, gdyż jego poziom jest podwyższony u hospitalizowanych pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii oraz u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy i ulega normalizacji w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego [24]. Badania donoszą o aktywacji kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej – przeciwnym regulacyjnym mechanizmem, który hamuje pierwotną reakcję zapalną i włącza adaptacyjne przeprogramowanie leukocytów w schizofrenii [31], obejmującym wzrost TGFB w zaostrzeniu choroby i jego obniżenie w trakcie leczenia przeciwpsychotycznego [24].

Dane zgromadzone przez Pietersen i wsp. ujawniły, że liczne geny w obrębie rodziny TGFB ulegają różnej ekspresji u osób chorych na schizofrenię. Autorzy zidentyfikowali w sumie 1331 mRNA, które wykazywały różnice w ekspresji w schizofrenii, włączając w to geny należące do szlaku sygnałowego TGFB. W badaniu tym odkryto zwiększoną ekspresję kilku genów szlaku sygnałowego poniżej receptora TGFB1. Opierając się na tych odkryciach, można przypuszczać, że komórki nerwowe uzyskane z indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych uzyskanych od pacjentów ze schizofrenią mogą być szczególnie wrażliwe na stres oksydacyjny, który w konsekwencji może prowadzić do zaburzeń sygnalizacji TGFB [32].

Gen *TGFB1* zlokalizowany jest na chromosomie 19q13.1-3 [33]. Poziom białka TGFB1 jest głównie kontrolowany genetycznie [34]. Do naszego badania wybraliśmy dwa funkcjonalne polimorfizmy: rs1800469 (C-509T) oraz rs1800470 (T869C), które wpływają na poziom białka TGFB1 w surowicy/osoczu. Polimorfizm rs1800469 znajduje się w proksymalnym regionie regulatorowym genu *TGFB1*. Polimorfizm rs1800470 powoduje zamianę leucyny na prolinę w kodonie 10 sekwencji aminokwasowej zlokalizowanej w sekwencji sygnałowej [9, 34–37].

W niedawnym badaniu Frydecka i wsp. odkryli związek polimorfizmu rs1800470 ze schizofrenią w polskiej populacji. Ryzyko wystąpienia schizofrenii było dwa razy wyższe u posiadaczy allelu T (genotyp CT+TT) w porównaniu z posiadaczami genotypu CC. Ta asocjacja była istotna w grupie kobiet [38]. Lee i Kim wykazali, że allel C w pozycji +869 (kodon 10) występował częściej w grupie osób chorych na schizofrenię niż w grupie kontrolnej, jednak różnica ta nie uzyskała istotności statystycznej po korekcie dla wielokrotnego testowania. Autorzy wykazali, że allel C jest prawdopodobnie związany z lepszą odpowiedzią kliniczną na leczenie lekami przeciwpsychotycznymi. Rozkład polimorfizmów genu *TGFBI* w populacji koreańskiej jest inny niż w kaukaskiej i ze względu na różnice etniczne w rozkładzie genotypów nie można uogólniać uzyskanych przez autorów wyników [39].

Material

Badanie przeprowadzono na grupie 147 trio (pacjent z diagnozą schizofrenii i jego zdrowi psychicznie rodzice). W grupie pacjentów znalazło się 66 mężczyzn (średni wiek 24,3 roku; SD 6,7) oraz 81 kobiet (średni wiek 26,9 roku; SD 6,8). Średni wiek początku choroby wynosił 22,9 roku. 21 pacjentów było obciążonych występowaniem schizofrenii w rodzinie, a 42 pacjentów miało potwierdzone inne zaburzenia psychiczne w wywiadzie rodzinnym. Średni wiek rodziców w momencie rekrutacji wynosił: ojcowie 55,9 roku (SD 8,4), matki 53,0 lata (SD 7,7). Oboje rodzice byli badani psychiatrycznie i nie stwierdzono u nich zaburzeń psychicznych. Do badania pacjentów wykorzystano ustrukturalizowany wywiad – Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) [40]. Wszyscy pacjenci byli oceniani pod względem występującej u nich w ciągu całego życia symptomatologii przy użyciu Operational Criteria for Psychotic Illness (OPCRIT) [41]. Uczestnicy badania byli rekrutowani spośród pacjentów hospitalizowanych w Klinice Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Osoby biorące udział w badaniu pochodziły z populacji polskiej, z terenu Wielkopolski. Badanie zostało przeprowadzone zgodnie z etycznymi standardami ustanowionymi w Deklaracji helsińskiej oraz uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Metoda

DNA wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej metodą wysalania [42]. Polimorfizmy rs1800470 oraz rs1800469 w genie *TGFBI* genotypowano przy użyciu sond TaqMan (TaqMan SNP Genotyping Assays LifeTechnologies™) za pomocą systemu detekcji ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems). Wyniki genotypowania analizowano przy użyciu programu SDS v2.4 (Applied Biosystems). Oznaczanie genotypów przeprowadzono bez wiedzy o statusie klinicznym analizowanych prób.

Metody statystyczne

Test nierównowagi transmisji (transmission disequilibrium test – TDT) przeprowadzono przy użyciu programu PLINK (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>). Zgodność z rozkładem Hardy’ego–Weinberga, wykres nierównowagi sprzężeń (LD) oraz częstości rzadkich alleli (minor allele frequencies – MAF) uzyskano przy użyciu programu Haploview v4.2 (<http://www.broadinstitute.org/>). Analizę mocy przeprowadzono przy użyciu programu Quanto v.1.2.4 (<http://hydra.usc.edu/gxe/>).

Wyniki

Dla całej badanej grupy stwierdzono zgodność rozkładu częstości genotypów z prawem Hardy’ego–Weinberga w przypadku obu polimorfizmów. Nie stwierdzono asocjacji polimorfizmów rs1800470 ($p = 0,7216$, OR = 0,9385; CI 0,6617–1,331) oraz rs1800469 ($p = 0,7884$, OR = 0,9531; CI 0,6712–1,354) genu *TGFBI* z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Moc dla wykrycia genetycznej asocjacji wynosiła, odpowiednio, 6,6% oraz 5,9%. Wyniki dla pojedynczych polimorfizmów prezentuje tabela 1.

Oba polimorfizmy są ze sobą sprzężone ($D' = 1$, $r^2 = 0,78$). Nie zaobserwowaliśmy asocjacji haplotypów (AG, GA, GG) z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Wyniki analizy haplotypów prezentuje tabela 2.

Po podziale pacjentów na podgrupy ze względu na płeć również nie zaobserwowaliśmy asocjacji z ryzykiem zachorowania na schizofrenię dla żadnego z badanych polimorfizmów (tab. 1 i 2).

Tabela 1. Wyniki analizy asocjacji polimorfizmów genu *TGFBI* w schizofrenii

SNP	A1	A2	OVT	MAF	T	U	OR (CI)	p	Moc	p mężczyźni	p kobiety
rs1800470	G	A	A	0,428	61	65	0,9385 (0,6617–1,331)	0,7216	6,6%	1,0000	0,4533
rs1800469	A	G	G	0,369	61	64	0,9531 (0,6712–1,354)	0,7884	5,9%	0,7995	0,9042

SNP – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism), MAF – częstość rzadszego allelu (minor allele frequency), T – allel przekazywany (transmitted allele), U – allel nieprzekazywany (undertransmitted allele), OVT – allel częściej przekazywany (overtransmitted allele), OR – iloraz szans (odds ratio), CI – przedziały ufności (confidence interval)

Tabela 2. Wyniki analizy haplotypów genu *TGFBI*

Blok haplotypu	Częstość haplotypu	Proporcja przekazany:nieprzekazany	p	p mężczyźni	p kobiety
AG	0,572	66:58	0,4725	0,8084	0,6172
GA	0,369	60:65	0,6547	1,0000	0,9042
GG	0,059	14:17	0,5900	0,6171	0,4656

Omówienie wyników

Dane sugerują, że allel – 509T (rs1800469) jest związany ze wzrostem poziomu TGFB1 w surowicy [34, 35]. Inne badania donoszą o obniżonym jego poziomie w surowicy u posiadaczy allelu – 509T [43] lub braku związku pomiędzy pozakomórkową koncentracją TGFB1 i polimorfizmem C-509T [44]. Allel C polimorfizmu rs1800470 (T869C) jest związany z wyższym poziomem TGFB1 mRNA i białka w porównaniu z allelem T [45, 46].

Chociaż TGFB1 jest uznawany za ważny czynnik w psychoneuroimmunologii, istnieje stosunkowo mało badań nad jego rolą w zaburzeniach psychicznych. W niedawnym badaniu Frydecka i wsp. odkryli związek polimorfizmu rs1800470 ze schizofrenią w polskiej populacji. Ryzyko wystąpienia schizofrenii było dwa razy wyższe u posiadaczy allelu T (genotyp CT+TT) w porównaniu z posiadaczami genotypu CC. Ta asocjacja była istotna w grupie kobiet [38]. W swoim ostatnim badaniu Frydecka i wsp. wykazali, że polimorfizmy TGFB +869T/C oraz +915G/C nie są związane z poziomem TGFB u pacjentów chorych na schizofrenię [26]. Stwierdzono związek polimorfizmu rs1800470 z zachowaniami samobójczymi [47], ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera o późnym początku oraz objawów depresyjnych w przebiegu choroby Alzheimera [48]. Metaanaliza przeprowadzona przez Chang i wsp. nie wykazała asocjacji pomiędzy polimorfizmami +869T/C oraz C-509T a chorobą Alzheimera [49]. Badania przeprowadzone w autyzmie [11] i depresji z zachowaniami samobójczymi lub bez nich [50] nie wykryły związku polimorfizmów TGFB1 z tymi chorobami.

Nasze badanie nie potwierdziło wyników opublikowanych przez Frydecką i wsp., którzy w badaniu typu case-control przebadali 151 pacjentów ze schizofrenią oraz 279 zdrowych z grupy kontrolnej. Zaletą przeprowadzonych przez nas rodzinnych badań asocjacyjnych jest uniknięcie efektu stratyfikacji [51]. Rodzinne badania asocjacyjne (TDT) są mniej podatne na fałszywie pozytywne wyniki niż podejście polegające na doborze etnicznie zgodnej grupy kontrolnej, ale ze względu na obniżoną moc mogą być bardziej podatne na fałszywie negatywne wyniki [52].

W badaniach genetycznych w zaburzeniach psychicznych wykorzystuje się koncepcję endofenotypu, określanego również mianem wewnętrznego fenotypu. Marker uznaje się za endofenotyp zaburzeń psychicznych, jeżeli jest związany z zaburzeniem psychicznym w populacji, jest dziedziczony, niezależny od czasu trwania i nasilenia objawów choroby, obecny częściej u chorych oraz ich krewnych (chorych i zdrowych) niż w populacji ogólnej i występuje częściej wśród chorych krewnych osób chorych niż u ich zdrowych krewnych i w większym nasileniu niż w populacji ogólnej. Przykładem endofenotypu w schizofrenii mogą być miękkie objawy neurologiczne [53]. Wykorzystanie endofenotypów w badaniach genetycznych w zaburzeniach psychicznych mogłoby pozwolić na wydzielenie bardziej homogennych grup badanych pacjentów.

Wnioski

Wyniki naszych badań nie potwierdziły teorii, że polimorfizmy rs1800470 oraz rs1800469 genu *TGFB1* są związane z patogenezą schizofrenii. Wskazane wydaje się

przeprowadzenie dalszych badań nad rolą powyższych polimorfizmów w schizofrenii przy użyciu metody TDT oraz case-control na większych liczebnie grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Monji A, Kato T, Kanba S. *Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2009; 63(3): 257–265.
2. Kronfol Z, Remick DG. *Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry*. Am. J. Psychiatry 2000; 157(5): 683–694.
3. Banks WA, Kastin AJ, Broadwell RD. *Passage of cytokines across the blood-brain barrier*. Neuroimmunomodulation 1995; 2(4): 241–248.
4. 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.
5. Drzyzga L, Obuchowicz E, Marcinowska A, Herman ZS. *Cytokines in schizophrenia and the effects of antipsychotic drugs*. Brain Behav. Immun. 2006; 20(6): 532–545.
6. Constam DB, Schmid P, Aguzzi A, Schachner M, Fontana A. *Transient production of TGF-beta 2 by postnatal cerebellar neurons and its effect on neuroblast proliferation*. Eur. J. Neurosci. 1994; 6(5): 766–778.
7. Flanders KC, Ludecke G, Engels S, Cissel DS, Roberts AB, Kondaiah P. i wsp. *Localization and actions of transforming growth factor-beta s in the embryonic nervous system*. Development 1991; 113(1): 183–191.
8. Vawter MP, Dillon-Carter O, Tourtellotte WW, Carvey P, Freed WJ. *TGFbeta1 and TGFbeta2 concentrations are elevated in Parkinson's disease in ventricular cerebrospinal fluid*. Exp. Neurol. 1996; 142(2): 313–322.
9. Shah R, Rahaman B, Hurley CK, Posch PE. *Allelic diversity in the TGFBI regulatory region: characterization of novel functional single nucleotide polymorphisms*. Hum. Genet. 2006; 119(1–2): 61–74.
10. Zhang J, Pho V, Bonasera SJ, Holtzman J, Tang AT, Hellmuth J. i wsp. *Essential function of HIPK2 in TGFbeta-dependent survival of midbrain dopamine neurons*. Nat. Neurosci. 2007; 10(1): 77–86.
11. Toyoda T, Nakamura K, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Suda S. i wsp. *SNP analyses of growth factor genes EGF, TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 360(4): 715–720.
12. Kriegelstein K, Unsicker K. *Transforming growth factor-beta promotes survival of midbrain dopaminergic neurons and protects them against N-methyl-4-phenylpyridinium ion toxicity*. Neuroscience 1994; 63(4): 1189–1196.
13. Jia P, Wang L, Fanous AH, Chen X, Kendler KS, International Schizophrenia C. i wsp. *A bias-reducing pathway enrichment analysis of genome-wide association data confirmed association of the MHC region with schizophrenia*. J. Med. Genet. 2012; 49(2): 96–103.
14. Jia P, Wang L, Meltzer HY, Zhao Z. *Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data*. Schizophr. Res. 2010; 122(1–3): 38–42.
15. Vivien D, Ali C. *Transforming growth factor-beta signalling in brain disorders*. Cytokine Growth Factor Rev. 2006; 17(1–2): 121–128.

16. Liu A, Niswander LA. *Bone morphogenetic protein signalling and vertebrate nervous system development*. Nat. Rev. Neurosci. 2005; 6(12): 945–954.
17. Ageta H, Murayama A, Migishima R, Kida S, Tsuchida K, Yokoyama M. i wsp. *Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis*. PLoS One 2008; 3(4): e1869.
18. Colak D, Mori T, Brill MS, Pfeifer A, Falk S, Deng C. i wsp. *Adult neurogenesis requires Smad4-mediated bone morphogenetic protein signaling in stem cells*. J. Neurosci. 2008; 28(2): 434–446.
19. Abreu JG, Ketpura NI, Reversade B, De Robertis EM. *Connective-tissue growth factor (CTGF) modulates cell signalling by BMP and TGF-beta*. Nat. Cell Biol. 2002; 4(8): 599–604.
20. Bai RY, Koester C, Ouyang T, Hahn SA, Hammerschmidt M, Peschel C. i wsp. *SMIF, a Smad4-interacting protein that functions as a co-activator in TGFbeta signalling*. Nat. Cell Biol. 2002; 4(3): 181–190.
21. Sun M, Gewirtz JC, Bofenkamp L, Wickham RJ, Ge H, O'Connor MB. *Canonical TGF-beta signaling is required for the balance of excitatory/inhibitory transmission within the hippocampus and prepulse inhibition of acoustic startle*. J. Neurosci. 2010; 30(17): 6025–6035.
22. Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Walsh JP, Subburaju S, Minns M. *Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2007; 104(24): 10164–10169.
23. Vawter MP, Dillon-Carter O, Issa F, Wyatt RJ, Freed WJ. *Transforming growth factors beta 1 and beta 2 in the cerebrospinal fluid of chronic schizophrenic patients*. Neuropsychopharmacology 1997; 16(1): 83–87.
24. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. *Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects*. Biol. Psychiatry 2011; 70(7): 663–671.
25. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, Djukic Dejanovic S, Bankovic D, Arsenijevic N. i wsp. *Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse*. J. Psychiatr. Res. 2012; 46(11): 1421–1426.
26. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, Karabon L, Tomkiewicz A, Sedlaczek P. i wsp. *Sex differences in TGFB-beta signaling with respect to age of onset and cognitive functioning in schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015; 11: 575–584.
27. El Kissi Y, Samoud S, Mтираoui A, Letaief L, Hannachi N, Ayachi M. i wsp. *Increased Interleukin-17 and decreased BAFF serum levels in drug-free acute schizophrenia*. Psychiatry Res. 2015; 225(1–2): 58–63.
28. Lin CC, Chang CM, Chang PY, Huang TL. *Increased interleukin-6 level in Taiwanese schizophrenic patients*. Chang Gung Med. J. 2011; 34(4): 375–381.
29. Kim YK, Myint AM, Lee BH, Han CS, Lee HJ, Kim DJ. i wsp. *Th1, Th2 and Th3 cytokine alteration in schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2004; 28(7): 1129–1134.
30. Sobis J, Rykaczewska-Czerwinska M, Swietochowska E, Gorczyca P. *Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity*. Pharmacol. Rep. 2015; 67(2): 353–359.
31. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. *Compensatory anti-inflammatory response syndrome*. Thromb. Haemost. 2009; 101(1): 36–47.
32. Pietersen CY, Mauney SA, Kim SS, Lim MP, Rooney RJ, Goldstein JM. i wsp. *Molecular profiles of pyramidal neurons in the superior temporal cortex in schizophrenia*. J. Neurogenet. 2014; 28(1–2): 53–69.
33. Fujii D, Brissenden JE, Derynck R, Francke U. *Transforming growth factor beta gene maps to human chromosome 19 long arm and to mouse chromosome 7*. Somat. Cell Mol. Genet. 1986; 12(3): 281–288.

34. Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC. i wsp. *Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1*. Hum. Mol. Genet. 1999; 8(1): 93–97.
35. Shah R, Hurley CK, Posch PE. *A molecular mechanism for the differential regulation of TGF-beta1 expression due to the common SNP – 509C-T (c. – 1347C > T)*. Hum. Genet. 2006; 120(4): 461–469.
36. Dunning AM, Ellis PD, McBride S, Kirschenlohr HL, Healey CS, Kemp PR. i wsp. *A transforming growth factor beta1 signal peptide variant increases secretion in vitro and is associated with increased incidence of invasive breast cancer*. Cancer Res. 2003; 63(10): 2610–2615.
37. Awad MR, El-Gamel A, Hasleton P, Turner DM, Sinnott PJ, Hutchinson IV. *Genotypic variation in the transforming growth factor-beta1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation*. Transplantation 1998; 66(8): 1014–1020.
38. Frydecka D, Misiak B, Beszlej JA, Karabon L, Pawlak-Adamska E, Tomkiewicz A. i wsp. *Genetic variants in transforming growth factor-beta gene (TGFB1) affect susceptibility to schizophrenia*. Mol. Biol. Rep. 2013; 40(10): 5607–5614.
39. Lee HY, Kim YK. *Effect of TGF-beta1 polymorphism on the susceptibility to schizophrenia and treatment response to atypical antipsychotic agent*. Acta Neuropsychiatr. 2010; 22(4): 174–179.
40. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc.; 1996.
41. McGuffin P, Farmer A, Harvey I. *A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system*. Arch. Gen. Psychiatry 1991; 48(8): 764–770.
42. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. *A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells*. Nucleic Acids Res. 1988; 16(3): 1215.
43. Wang H, Zhao YP, Gao CF, Ji Q, Gressner AM, Yang ZX. i wsp. *Transforming growth factor beta 1 gene variants increase transcription and are associated with liver cirrhosis in Chinese*. Cytokine 2008; 43(1): 20–25.
44. Reuther S, Metzke E, Bonin M, Petersen C, Dikomey E, Raabe A. *No effect of the transforming growth factor beta1 promoter polymorphism C-509T on TGFB1 gene expression, protein secretion, or cellular radiosensitivity*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013; 85(2): 460–465.
45. Suthanthiran M, Li B, Song JO, Ding R, Sharma VK, Schwartz JE. i wsp. *Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives: A novel mediator of hypertension and/or target organ damage*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000; 97(7): 3479–3484.
46. Yokota M, Ichihara S, Lin TL, Nakashima N, Yamada Y. *Association of a T29->C polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to myocardial infarction in Japanese*. Circulation 2000; 101(24): 2783–2787.
47. Omrani MD, Bagheri M, Bushehri B, Azizi F, Anoshah MR. *The association of TGF-beta1 codon 10 polymorphism with suicide behavior*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2012; 159B(7): 772–775.
48. Caraci F, Bosco P, Signorelli M, Spada RS, Cosentino FI, Toscano G. i wsp. *The CC genotype of transforming growth factor-beta1 increases the risk of late-onset Alzheimer's disease and is associated with AD-related depression*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2012; 22(4): 281–289.
49. Chang WW, Zhang L, Jin YL, Yao YS. *Meta-analysis of the transforming growth factor-beta1 polymorphisms and susceptibility to Alzheimer's disease*. J. Neural. Transm. 2013; 120(2): 353–360.

50. Lee HY, Kim YK. *Transforming growth factor-beta1 and major depressive disorder with and without attempted suicide: preliminary study*. Psychiatry Res. 2010; 178(1): 92–96.
51. Lewis CM. *Genetic association studies: design, analysis and interpretation*. Brief Bioinform. 2002; 3(2): 146–153.
52. Laird NM, Lange C. *Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies*. Nat. Rev. Genet. 2006; 7(5): 385–394.
53. Kałużyńska O, Rabe-Jabłońska J. *Miękkie objawy neurologiczne jako kandydat na endofenotyp schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(1): 5–18.

Adres: Paweł Kapelski
Zakład Genetyki w Psychiatrii
Katedra Psychiatrii UM w Poznaniu
60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Otrzymano: 20.10.2015
Zrecenzowano: 22.11.2015
Otrzymano po poprawie: 14.12.2015
Przyjęto do druku: 6.01.2016