

Paweł Kapelski, Maria Skibińska, Joanna Twarowska-Hauser

Zakład Genetyki w Psychiatrii, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Badania asocjacyjne genów interleukin i ich receptorów w schizofrenii

## *Association studies of interleukin's genes and their receptors in schizophrenia*

Praca powstała w ramach projektu badawczego MNiSW nr N N402 407339

### Abstract

Schizophrenia is a complex disease with high inheritance. Genetic association studies are based on candidate genes according to the hypotheses of the disease. Neuroimmunological hypothesis of schizophrenia based on dysregulation of the immune system is one of the most important. Interleukins and their receptors play important role in the regulation of immunological response. The aim of this work was to present a review of associations between interleukin and their receptors genes polymorphisms and schizophrenia risk.

*Psychiatry 2013; 10, 1: 9–18*

**key words:** schizophrenia, association studies, interleukins

### Wstęp

W poszukiwaniu genów związanych z ryzykiem wystąpienia chorób psychicznych stosowane są dwie strategie badawcze: analiza sprzężeń i badanie asocjacji. Pierwsza z nich polega na poszukiwaniu regionu w chromosomie, w którym znajduje się gen związany z chorobą, wykorzystując mapy genetyczne. Mapy te oparte są o markery molekularne, dzięki którym można zaobserwować sprzężenie określonego markera z chorobą w danej rodzinie. Dotychczasowe wyniki badań wskazują na wiele różnych regionów chromosomowych w genomie człowieka, które mogą zawierać geny związane ze schizofrenią. Zaletą tej metody jest możliwość wykrycia genu o dużym efekcie działania.

Drugą z najczęściej stosowanych strategii badań molekularnych w psychiatrii są badania asocjacyjne.

W badaniach tych analizowane są geny, które zgodnie z hipotezami powstawania choroby mogłyby mieć z nią związek (tzw. geny kandydujące). Metoda ta polega na porównaniu częstości występowania określonych alleli i genotypów polimorfizmów danego genu w grupie niespokrewnionych ze sobą osób chorych i zdrowych. Dany allel może być związany z chorobą, jeżeli występuje on znacznie częściej u osób chorych. Badania asocjacyjne są bardzo przydatne w przypadku analizowania chorób wielogenowych, do których należy schizofrenia. Zakłada się istnienie dwóch modeli dziedziczenia wielogenowego: modelu oligogenicznego (udział kilku genów o umiarkowanym efekcie) oraz modelu poligenicznego (współdziałanie dużej liczby genów o małym efekcie działania). W dziedziczeniu wielogenowym pomiędzy genami dochodzi do interakcji lub sumowania się ich działania, a każdy z genów z osobna prawdopodobnie tylko częściowo przyczynia się do powstania choroby. Dodatkowo czynniki środowiska mogą modulować ekspresję i wzajemne oddziaływania między genami [1].

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Kapelski  
Zakład Genetyki w Psychiatrii, Katedra Psychiatrii,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań  
tel. 618 491 311, faks: 618 480 392  
e-mail: kapelski@wp.pl

Na podstawie genomowych badań asocjacyjnych (GWAS, *genome-wide association studies*) wykazano, że nie istnieją częste warianty alleliczne o dużym lub choćby umiarkowanym wpływie na ryzyko zachorowania na schizofrenię [2]. Na podstawie badań polimorfizmów typu SNP dla całego genomu przeprowadzonych przez Międzynarodowe Konsorcjum Schizofrenii określono liczbę polimorfizmów typu SNP związanych z ryzykiem zachorowania na schizofrenię na około 37 000 [3]. Natomiast rzadkie warianty alleliczne o dużym efekcie działania wykrywane są na podstawie badań zmian strukturalnych genów. Do tej pory wykryto dwa takie warianty silnie związane z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Jednym z nich jest występująca zwykle *de novo* delecja w rejonie chromosomowym 22q11 związana z występowaniem zespołu VCFS i ponad 20-krotnie większym ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Innym ostatnio zidentyfikowanym w populacji szkockiej rzadkim wariantem strukturalnym jest translokacja chromosomowa 1:11 obejmująca znajdujący się na chromosomie 1 gen DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*), który odgrywa rolę w rozwoju mózgu oraz przekaźnictwie glutamatergicznym. Wybór genów kandydujących w schizofrenii oparty jest o istniejące koncepcje etiologiczne choroby. Jedną z podstawowych jest neuroimmunologiczna koncepcja schizofrenii, oparta na obserwowanej w chorobie dysregulacji układu odpornościowego. Badania wskazują na różnice w częstości występowania chorób autoimmunologicznych wśród chorych na schizofrenię i ich krewnych pierwszego stopnia w porównaniu z populacją ogólną. Z większą częstością występują: cukrzyca insulinozależna, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, celiakia, zespół Sjogrena, anemia hemolityczna. Wykazano ponadto, że choroba autoimmunologiczna zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię o 45% [4]. Wśród czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię wymienia się zakażenia bakteryjne i wirusowe w pierwszym oraz drugim trymestrze ciąży [5], a także zamieszkiwanie w dużych miastach [6]. U chorych na schizofrenię wykryto również przeciwciała przeciwko neuroprzebieżnikom i ich receptorom, które mogą odgrywać rolę w rozwoju zaburzeń psychicznych poprzez wpływ na neuroprzebieżnictwo w ośrodkowym układzie nerwowym. Niektóre badania wykazały znacząco wyższy poziom przeciwciał przeciwko mózgowym receptorom w surowicy osób chorujących na schizofrenię w porównaniu z osobami zdrowymi, między innymi przeciwko receptorom D2 (DRD2) i serotoninowym 5-HT1A [7–8] oraz przeciwciała

przeciwko dopaminie i serotoninie w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów chorujących na schizofrenię [7, 9]. Stwierdzono również w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych na schizofrenię podwyższone stężenie przeciwciał przeciwwirusowych, między innymi przeciwciała przeciwko wirusom: opryszczki, cytomegalii, Epsteina-Barra [10], wirusowi odry [11], wirusowi Borna [12] oraz przeciwko antygenom retrowirusowym i ich produktom [13]. Wykazano także związek pomiędzy podwyższonym poziomem przeciwciał przeciwwirusowych a atrofią w korze przedczołowej [14].

W etiopatologii schizofrenii postuluje się udział pobudzonych limfocytów i ich produktów (cytokiny i autoprzeciwciała) mogących zaburzać rozwój mózgu u płodu oraz wywoływać lub nasilać procesy neurodegeneracyjne w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) u osób dorosłych poprzez ich działanie neurotoksyczne lub upośledzenie procesów regeneracji synaptycznej. Cytokiny mogą również zaburzać neurotransmisję poprzez wpływ na produkcję, uwalnianie i metabolizm neuroprzebieżników oraz na ekspresję ich receptorów.

Cytokiny są białkami sygnałowymi produkowanymi przez komórki immunokompetentne i odgrywają istotną rolę w procesie regulacji odpowiedzi immunologicznej. Do cytokin zalicza się interleukiny (IL), interferony (IFN), czynniki martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*), czynniki wzrostu (TGF, *transforming growth factor*) i chemokiny. Cytokiny produkowane są nie tylko przez komórki układu immunologicznego, takie jak limfocyty T, komórki NK, komórki dendrytyczne, neutrofile, monocyty/makrofagi, komórki mikrogleju, ale także przez inne rodzaje komórek, jak chociażby fibroblasty, komórki endotelium, astrocyty czy neurony. Cytokiny odgrywają rolę koordynującą pomiędzy systemem odporności wrodzonej i nabytej.

Działanie większości cytokin jest wielokierunkowe i wzajemnie się nakładające poprzez interakcję ze swoistymi receptorami na różnego rodzaju komórkach docelowych. Receptory cytokin występują również w postaci rozpuszczalnej, na przykład rozpuszczalny receptor IL-2 (sIL-2R, *soluble IL-2 receptor*), który uwalniany jest z powierzchni aktywowanych komórek układu odpornościowego. Tym samym sIL-2R uznawany jest za marker poziomu aktywacji limfocytów, który poprzez wiązanie z IL-2, hamuje jej działanie i reguluje nasilenie reakcji odpornościowej. Natomiast rozpuszczalny receptor IL-6 (sIL-6R) tworzy z IL-6 kompleks, który zwiększa biologiczne działanie IL-6 [15].

## Opis metody

Analizie poddano publikacje znalezione w bazie danych PubMed po wpisaniu haseł: interleukin, polymorphism, association, schizophrenia; w bazie danych SZGene (<http://www.szgene.org/>) dla wszystkich znalezionych w niej interleukin oraz wybrane artykuły znalezione w bibliografii dla powyższych publikacji.

## Wyniki

### **Badania wybranych interleukin i ich receptorów w schizofrenii. Kompleks genów interleukiny 1 (IL-1A, IL-1B, IL-1RN)**

Interleukina 1 (IL-1) należy do cytokin prozapalnych, natomiast antagonistą jej receptora (IL-1RN) należy do cytokin przeciwzapalnych, które biorą udział w obniżeniu odpowiedzi immunologicznej i zapalnej [16]. Kompleks genów kodujących IL-1 składa się z genów IL-1A, IL-1B oraz antagonisty receptora IL-1 (IL-1RN) zlokalizowanych na długim ramieniu chromosomu 2 (2q14). Rejon ten na podstawie badań sprzężeń uznawany jest za związany z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [17]. IL-1RN jest endogennym inhibitorem kompetywnie blokującym wiązanie IL-1 z jej receptorem na komórkach docelowych. Najczęściej badanym polimorfizmem w obrębie genu IL-1RN jest polimorfizm VNTR w intronie drugim, polegający na występowaniu od 2 do 6 powtórzeń odcinka 86 par zasad (86-bp). Przeprowadzono liczne badania asocjacyjne polimorfizmów kompleksu genów kodujących IL-1, szczególnie polimorfizmów w obrębie genów IL-1A oraz IL-1RN. Katila i wsp., badając polimorfizmy: -889C/T dla IL-1A, -511C/T dla IL-1B oraz polimorfizm VNTR w obrębie genu dla IL-1RN, stwierdzili związek haplotypu IL-1A (-889) allelu 2, IL-1B (-511) allelu 1 oraz IL-1RN (VNTR) allelu 1 ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię [18]. Natomiast Papiol i wsp. w swoim badaniu wykazali związek haplotypu IL-1B (-511) allelu 1 oraz IL-1RN (VNTR) allelu 2 ze schizofrenią oraz trend w kierunku częstszego występowania allelu 1 (-511C) w grupie pacjentów chorych na schizofrenię [19]. Jednak oba powyższe badania zostały przeprowadzone na stosunkowo mało liczebnych grupach pacjentów (odpowiednio 50 i 78 pacjentów). Zanardini i wsp. również wykazali związek polimorfizmu -511C/T w promotorowym odcinku genu IL-1B (rs16944) oraz polimorfizmu 86bp genu IL-1RN (rs1794068) ze schizofrenią. Allel -511C genu IL-1B oraz allel 1 genu IL-1RN (86bp)<sub>4</sub> występowały istotnie częściej w grupie chorych niż w grupie kontrol-

nej. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych genotypów pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną dla obu powyższych polimorfizmów. W analizie częstości występowania poszczególnych haplotypów dla obu badanych polimorfizmów wykazano częstsze występowanie haplotypu -511T IL-1B i allelu 2 (86bp)<sub>2</sub> IL-1RN w grupie kontrolnej, sugerując ich protekcyjny wpływ [20]. Betcheva i wsp. w przeprowadzonej analizie 59 genów kandydujących w grupie 255 pacjentów z populacji bułgarskiej z diagnozą schizofrenii i zaburzeń schizoafektywnych nie wykazali asocjacji (zarówno allelicznej, jak i genotypowej) pomiędzy polimorfizmami rs16944 (IL-1B) oraz rs1794068 (IL-1RN) a ryzykiem zachorowania [21]. We wcześniej przeprowadzonym badaniu 228 osób chorych na schizofrenię nie stwierdzono asocjacji ani allelicznej, ani genotypowej z ryzykiem zachorowania na schizofrenię dla polimorfizmów: -889C/T genu IL-1A, +3953C/T genu IL-1B oraz polimorfizmu (86bp)<sub>n</sub> genu IL1RN [22]. Meisenzahl i wsp. w swoim badaniu nie zaobserwowali asocjacji polimorfizmu -511C/T genu IL-1B ze schizofrenią, wykazali jednak występowanie większych zmian w strukturach mózgu (deficyty istoty białej w obszarach czołowo-skroniowych) u chorych na schizofrenię posiadających allel -511T (genotypy T/T i C/T). Powyższy polimorfizm nie miał wpływu na morfologię mózgu u osób z grupy kontrolnej [23]. Przeprowadzone przez Rosa i wsp. badanie rodzinne metodą TDT (*Transmission Disequilibrium Test*) wykazało trend w kierunku częstszego przekazywania allelu T polimorfizmu -511C/T genu IL-1B przez rodziców ich chorym na schizofrenię dzieciom ( $p = 0,07$ ). Po podziale pacjentów na podgrupy w zależności od prezentowanych objawów zaobserwowano istotnie statystycznie częstsze przekazywanie allelu T chorym na schizofrenię z objawami depresyjnymi ( $p = 0,02$ ) [24]. Hanninen i wsp. w swoim badaniu nie wykazali asocjacji pomiędzy allelami i genotypami polimorfizmu -511C/T genu IL-1B a schizofrenią. Stwierdzili natomiast, że u pacjentów z genotypem C/C początek choroby jest późniejszy niż u nosicieli allelu T. W badaniu tym zaobserwowano również interakcję pomiędzy polimorfizmem -511C/T genu IL-1B i polimorfizmem SNP8NRG221533 neuroreguliny 1 (NRG-1). Stwierdzono, że ryzyko zachorowania na schizofrenię jest 10-krotnie większe u homozygot C/C dla genu IL-1B będących jednocześnie homozygotami C/C dla genu NRG-1 w porównaniu z homozygotami C/C dla genu IL-1B będących równocześnie nosicielami allelu T dla genu NRG-1 [25]. W 1997 roku Laurent i wsp. analizowali w obrębie genu

IL-1B dwa inne polimorfizmy: 1B-175/1B-173 i TaqI, nie wykazując ich związku ze schizofrenią [26]. Chowdari i wsp. w swoim badaniu na populacji azjatyckiej (Chiny, Singapur) nie zaobserwowali związku polimorfizmów: -889 C/T genu IL-1A (rs1800587), -511 C/T genu IL-1B i polimorfizmu VNTR (86bp)n genu IL-1RN z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [27]. W swoim badaniu na populacji chińskiej z wykorzystaniem metody TDT Yang i wsp. nie stwierdzili asocjacji pomiędzy polimorfizmem rs1143634 (T3953C, TaqI) a schizofrenią [28]. Również w badaniu populacji japońskiej nie wykazano związku powyższego polimorfizmu ze schizofrenią. W badaniu tym nie stwierdzono również asocjacji allelicznej ani genotypowej ze schizofrenią dla polimorfizmów: -889 C/T genu IL-1A (rs1800587), -511 C/T genu IL-1B i polimorfizmu VNTR (86bp)n genu IL-1RN. Także analiza haplotypów dziewięciu polimorfizmów w obrębie kompleksu genów interleukiny 1 (IL-1A, IL-1B, IL-1RN) nie wykazała ich związku ze schizofrenią [29]. Przeprowadzone ostatnio badanie populacji japońskiej wykazało związek polimorfizmu typu SNP rs1143633 w obrębie genu IL-1B ze schizofrenią — znacząco częstsze występowanie allelu C w grupie pacjentów w porównaniu z grupą kontrolną (asocjacja alleliczna i genotypowa) [30]. W powyższym badaniu stwierdzono także znacząco częstsze występowanie allelu A polimorfizmu typu SNP rs16944 genu IL-1B w grupie kobiet chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. W swoim badaniu Mata i wsp. nie stwierdzili związku pomiędzy allelami ani genotypami polimorfizmu VNTR (86bp)n genu IL-1RN a schizofrenią. Zaobserwowali jednak, że nosiciele allelu zawierającego 2 powtórzenia 86-bp chorujący na schizofrenię uzyskują znacząco lepszą poprawę w zakresie objawów negatywnych w trakcie leczenia neuroleptycznego pierwszego epizodu psychiatrycznego [31]. Roiz-Santianez i wsp., badając osoby z pierwszym epizodem psychozy (w większości przypadków schizofrenii), nie stwierdzili asocjacji pomiędzy polimorfizmem (86-bp)n a występowaniem zmian strukturalnych w mózgu [32]. Kim i wsp., badając populację koreańską, wykazali, że allel zawierający 2 powtórzenia występował istotnie częściej w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną [33]. Przeprowadzona w 2006 roku przez Shirtsu i wsp. metaanaliza (819 chorych z populacji kaukaskiej) potwierdziła związek polimorfizmu -511C/T genu IL-1B i znacząco częstsze występowanie allelu -511C wśród osób chorych na schizofrenię. W powyższym badaniu nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem (86bp)n genu IL-1RN a schizofrenią

[34]. Przeprowadzona w 2010 roku przez Xu i He metaanaliza dla populacji kaukaskiej wykazała asocjację ze schizofrenią dwóch polimorfizmów w obrębie genu IL-1B: rs16944 (-511C/T) i rs1143634 (T3953C, TaqI) mających wpływ na stężenie mRNA IL-1B [35].

### Interleukina 2 (IL-2)

Gen kodujący IL-2 zlokalizowany jest na chromosomie 4q26-q27 [36]. Najczęściej badano funkcjonalny polimorfizm typu SNP w promotorowym odcinku genu w pozycji -330 (-330T/G) — rs2069762. W swojej pracy Schwarz i wsp. wykazali asocjację pomiędzy genotypem T/T powyższego polimorfizmu a predyspozycją do zachorowania na schizofrenię. Nie wykazano natomiast podobnej asocjacji allelicznej. Badanie przeprowadzone było jednak na stosunkowo niewielkiej grupie (230 pacjentów), co może wpływać na otrzymanie fałszywie pozytywnych wyników [37]. Badanie populacji japońskiej nie wykazało ani asocjacji allelicznej, ani genotypowej powyższego polimorfizmu [38].

Receptor beta dla IL-2. Gen kodujący receptor beta dla IL-2 znajduje się na chromosomie 22q12-q13, który to region na podstawie badań sprzężeń sugeruje się jako związany z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Przeprowadzone na populacji japońskiej badanie polimorfizmu powtarzającego się fragmentu dwunukleotydowego CA powyższego genu nie wykazało ani asocjacji allelicznej, ani genotypowej [39].

### Interleukina 3 (IL-3)

Receptor interleukiny 3 zbudowany jest z podjednostki alfa (IL-3RA) i podjednostki beta (IL-3RB). Do podjednostki beta powinowactwo wykazują: czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *cytokine granulocyte macrophage colony stimulating factor*), IL-3 i IL-5, natomiast podjednostka alfa jest specyficzna dla interleukiny 3 [40]. Sun i wsp. w swoim badaniu na populacji chińskiej z 2008 roku wykazali asocjację pomiędzy polimorfizmem rs6603272-G/T genu IL-3RB a schizofrenią. Zaobserwowano, że w grupie chorych allel T i genotyp T/T występowały istotnie częściej niż w grupie kontrolnej [41]. Przeprowadzona przez ten sam zespół badawczy rok później kolejna analiza potwierdziła powyższe wyniki. W badaniu tym wykorzystano także rodzinną metodę analizy haplotypów TDT i analizując polimorfizmy: rs6603272-G/T genu IL-3RB oraz rs6645249-A/G wykazano, że haplotyp rs6603272-T rs6645249-G znacząco zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię [42].

Receptor beta dla czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów 2 (CSF2RB) stanowi wspólną podjednostkę receptorową dla interleukiny 3 (IL-3), GM-CSF, oraz interleukiny 5 (IL-5). Gen kodujący CSF2RB zlokalizowany jest na chromosomie 22q12.3, regionie związanym z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [43]. Przeprowadzone przez Chena i wsp. w 2008 roku na populacji irlandzkiej badanie asocjacyjne wykazało związek polimorfizmów typu SNP w obrębie genu kodującego CSF2RB ze schizofrenią. W grupie mężczyzn chorych na schizofrenię z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby stwierdzono istotną statystycznie asocjację alleliczną i genotypową dla polimorfizmów rs 2284031 i rs909486 oraz asocjację genotypową dla polimorfizmu rs2075942. W grupie kobiet chorych na schizofrenię z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku choroby stwierdzono istotną statystycznie asocjację alleliczną dla polimorfizmu rs2072707. W badaniu tym, wykorzystując metodę PDT (*Pedigree Disequilibrium Test*), wykazano związek polimorfizmów rs11705394 i rs7285064 ze schizofrenią zarówno w grupie chorych na schizofrenię mężczyzn, jak i kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym [44]. Przeprowadzona ostatnio na populacji chińskiej analiza potwierdziła związek polimorfizmów rs 2284031 i rs909486 ze schizofrenią. W badaniu tym wykazano, że obecność allelu T dla polimorfizmu C/T (rs2284031), allelu C dla polimorfizmu C/T (rs909486) oraz allelu A dla polimorfizmu A/G rs738149 wiązała się z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Analizując haplotypy utworzone przez powyższe polimorfizmy rs2284031-rs909486-rs738149, stwierdzono związek haplotypu T-C-A ze schizofrenią oraz protekcyjny wpływ haplotypu C-T-G [45].

#### Interleukina 4 (IL-4)

Należy do cytokin przeciwzapalnych, które biorą udział w obniżeniu odpowiedzi immunologicznej i zapalnej [16]. Wykazano, że IL-4 osiąga możliwy do oznaczenia poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym tylko u młodych pacjentów chorujących na schizofrenię, natomiast jest niewykrywalny w grupie kontrolnej [46].

Gen kodujący IL-4 zlokalizowany jest w obrębie klastru genu cytokiny na chromosomie 5q31.1 [47]. Najczęściej badaniom poddawano funkcjonalny polimorfizm typu SNP w promotorowym odcinku genu w pozycji -590 (-590 C/T). Obecność allelu T wiąże się z większą aktywnością promotora genu IL-4 [48-49]. Ostatnio przeprowadzone badanie powyższego polimorfizmu (rs2243250) na populacji polskiej

nie wykazało jego związku ze schizofrenią [50]. Natomiast Schwarz i wsp. w badaniu na populacji niemieckiej wykazali asocjację pomiędzy homozygotycznością pod względem allelu C powyższego polimorfizmu a predyspozycją do zachorowania na schizofrenię. Nie wykazano podobnej asocjacji allelicznej. Badanie przeprowadzone było jednak na stosunkowo niewielkiej grupie (230 pacjentów) [37]. Badanie populacji japońskiej nie wykazało ani asocjacji allelicznej, ani genotypowej powyższego polimorfizmu [38]. Również w analizie populacji koreańskiej dla polimorfizmu -590C/T nie stwierdzono różnic w częstości występowania alleli oraz genotypów powyższego polimorfizmu pomiędzy grupą osób chorych na schizofrenię a grupą kontrolną [51]. W pracy tej analizowano także polimorfizm R576 w obrębie genu dla łańcucha alfa receptora dla IL-4. Substytucja guaniny przez adeninę w pozycji nukleotydowej 1902 powoduje zamianę glutaminy na argininę w pozycji 576 (R576) w cytoplazmatycznej domenie proteiny alfa receptora dla IL-4, co prowadzi do wzrostu aktywności receptora [52-53]. Jun i wsp. nie stwierdził różnic w częstości występowania alleli oraz genotypów powyższego polimorfizmu pomiędzy grupą osób chorych na schizofrenię a grupą kontrolną [51]. Filadaniłow i wsp. analizowali ostatnio polimorfizm -33C/T genu IL-4 (rs2070874) w populacji polskiej, nie wykazując jego związku z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [50].

#### Interleukina 6 (IL-6)

Gen kodujący IL-6 zlokalizowany jest na chromosomie 7p21, a gen dla jej receptora IL-6R na chromosomie 1q21 [54].

W swoim badaniu Liu i wsp. analizowali polimorfizmy typu SNP w obrębie genu IL-6 (rs1800797, rs3087236, rs3087236) oraz genu jej receptora IL-6R (rs4845617, rs4553185, rs4379670), nie stwierdzając związku pomiędzy nimi oraz ich haplotypami a schizofrenią w populacji chińskiej. Zaobserwowano asocjację pomiędzy allelem A polimorfizmu rs3087236-A/G a większym nasileniem objawów pozytywnych schizofrenii [55]. Badania funkcjonalnego polimorfizmu Asp358Ala (rs8192284) genu IL-6R dały wyniki niejednoznaczne. W badaniu asocjacyjnym polimorfizmu rs8192284 genu IL-6R z 2008 roku wykazano związek genotypu C/C oraz allelu C ze schizofrenią [56]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu na populacji japońskiej nie zaobserwowano różnic w częstości alleli ani genotypów powyższego polimorfizmu pomiędzy pacjentami a grupą kontrolną. Badanie wykazało, że obecność allelu 358Ala

wiąże się z wyższym poziomem IL-6 oraz jej rozpuszczalnego receptora sIL-6R zarówno w grupie pacjentów ze schizofrenią, jak i w grupie kontrolnej [57]. W ostatnio przeprowadzonym badaniu polimorfizmu -174G/C rs 1800795 w promotorowym odcinku genu kodującego IL-6 w populacji polskiej wykazano trend w kierunku częstszego występowania genotypu G/C w grupie kobiet chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kobiet zdrowych [58].

Czynnik LIF (leukemia inhibitory factor) należy do cytokin z rodziny interleukiny-6. Jego gen zlokalizowany jest na chromosomie 22q12.1-q12.2 [59]. W badaniu na populacji japońskiej stwierdzono istotnie częstsze występowanie allelu T oraz genotypów zawierających allel T polimorfizmu rs929271-G/T genu kodującego czynnik LIF w podgrupie 199 chorych na schizofrenię typu hebefrenicznego w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano również asocjację pomiędzy obecnością haplotypu rs929271(T)-rs737812(C) a istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia schizofrenii hebefrenicznej oraz protekcyjne działanie haplotypu rs929271(G)-rs737812(C). Nie stwierdzono asocjacji dla powyższych polimorfizmów w podgrupie 184 chorych na schizofrenię paranoidalną [60].

Receptor A dla interleukiny 31 (IL-31RA) powiązany jest z podjednostką receptora gp 130 dla cytokin typu IL-6. Jego gen zlokalizowany jest na chromosomie 5q11.2. Ban i wsp., badając populację koreańską, wykazali asocjację pomiędzy obecnością rzadszego allelu T w obrębie trzech polimorfizmów typu SNP: rs9292101-G/T, rs1009639-C/T i rs11956465-C/T a schizofrenią. Poza asocjacją alleliczną stwierdzono również istotnie częstsze występowanie genotypu T/T (polimorfizm rs9292101-G/T i rs11956465-C/T) w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną [61].

### Interleukina 10 (IL-10)

Gen kodujący IL-10 znajduje się na chromosomie 1q31-q32 [62]. W 2002 roku Almoguera i wsp. przeprowadzili na populacji hiszpańskiej analizę trzech polimorfizmów typu SNP w promotorowym odcinku genu IL-10 (-1082G/A, -819C/T i -592C/A) oraz stworzonych przez nie funkcjonalnych haplotypów: GCC, ACC, ATA. Wykazano istotnie częstsze występowanie allelu -1082A oraz genotypu -1082A/A w grupie kobiet chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Podobną asocjację dotyczącą podgrupy kobiet zaobserwowano dla genotypu A/A polimorfizmu -592C/A. Analizując haplotypy, wykazano istotnie częstsze występowanie genotypów ATA/

/ATA oraz GCC/ATA w grupie kobiet ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną [63]. W analizie powyższych haplotypów w populacji włoskiej stwierdzono znacząco częstsze występowanie homozygot GCC/GCC w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto zaobserwowano asocjację pomiędzy allelem -1082G a schizofrenią [64]. W badaniach nad młodzieńczym reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano, że haplotypy GCC, ACC i ATA wiążą się z odpowiednio wysoką, pośrednią i niską produkcją interleukiny 10, a osobniki homozygotyczne GCC/GCC produkują jej najwięcej [65]. Analiza przeprowadzona przez Shirtsę i wsp. w 2006 roku na grupie 478 chorych na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne pochodzących z populacji kaukaskiej nie wykazała asocjacji (zarówno allelicznej, jak i genotypowej) następujących polimorfizmów: rs3024495, rs3024492, rs1518110, rs3024491 (-1082G/A), rs1800872 (-592C/A) oraz rs1800894 ze schizofrenią [34]. Badanie polimorfizmów: -1082G/A, -819C/T i -592C/A na populacji tureckiej wykazało istotnie częstsze występowanie allelu -592A oraz genotypu -592A/A w grupie pacjentów ze schizofrenią w porównaniu z grupą kontrolną. Analizując haplotypy dla powyższych polimorfizmów, wykazano istotnie częstsze występowanie haplotypu GTA oraz homozygot GTA/GTA w grupie osób chorych [66]. Ostatnio przeprowadzone badanie polimorfizmów: -1082G/A, -819C/T i -592C/A na populacji chińskiej wykazało związek pomiędzy haplotypem ACA a istotnie wyższym ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Nie stwierdzono różnic w częstości występowania alleli oraz genotypów powyższych polimorfizmów pomiędzy grupą badaną i kontrolną [67]. We wcześniej przeprowadzonym badaniu polimorfizmów: -1082G/A, -819C/T i -592C/A w populacji chińskiej zaobserwowano istotnie częstsze występowanie allelu -592A i genotypu -592A/A w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną oraz brak asocjacji allelicznych i genotypowych dla pozostałych dwóch polimorfizmów. Analizując haplotypy powyższych polimorfizmów, wykazano znacząco częstsze występowanie haplotypu GTA w grupie pacjentów w porównaniu z osobami zdrowymi [68]. W przeprowadzonym z wykorzystaniem metody TDT na rodzinach z populacji chińskiej badaniu polimorfizmów: -1082G/A, -819C/T i -592C/A zaobserwowano istotnie częstsze przekazywanie allelu -1082G przez rodziców ich chorującym na schizofrenię dzieciom [69]. Przeprowadzone na populacji koreańskiej badanie polimorfizmów: -1082G/A i -819C/T nie wykazało różnic

w częstości występowania alleli oraz genotypów pomiędzy grupą osób chorych na schizofrenię a grupą kontrolną dla obu powyższych polimorfizmów. Również analiza haplotypów utworzonych przez wspomniane polimorfizmy nie wykazała różnic w częstości ich występowania w grupie pacjentów w porównaniu z grupą osób zdrowych [51, 70]. Badanie polimorfizmu –1082G/A (rs1800896) przeprowadzono również ostatnio na populacji polskiej, stwierdzając, że allel G oraz genotyp G/G występowały istotnie częściej w grupie mężczyzn chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą zdrowych mężczyzn. W analizie tej wykazano także, że koegzystencja powyższego genotypu G/G i genotypu G/C dla polimorfizmu –174G/C w obrębie promotora genu dla IL-6 wiąże się z istotnie wyższym ryzykiem zachorowania na schizofrenię, podczas gdy wspólne występowanie genotypów G/A dla IL-10 i G/G dla IL-6 stanowi czynnik ochronny przed zachorowaniem [58].

Receptor dla IL-10 (IL-10R) składa się z dwóch podjednostek: IL-R1 i IL-R2. Dominującą rolę odgrywa receptor IL-R1, którego gen zlokalizowany jest na chromosomie 11q23.3 [71]. W 2007 roku Schosser i wsp. przeprowadzili badania dwóch polimorfizmów typu SNP w obrębie genu IL-R1:G330R polegającego na substytucji glicyny przez argininę w pozycji 330 (rs2229113) oraz S138G polegającego na zamianie seryny przez glicynę w pozycji 138 (rs3135932). W badaniu nie stwierdzono asocjacji pomiędzy częstością występowania poszczególnych alleli a predyspozycją do zachorowania na schizofrenię dla obu powyższych polimorfizmów. Zaobserwowano istotnie częstsze występowanie zmutowanych homozygot G330R w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. Dla polimorfizmu S138G nie wykazano asocjacji genotypowej [72].

### Interleukina 12 (IL-12)

Odgrywa ważną rolę w inicjowaniu i regulacji immunologicznej odpowiedzi komórkowej. Zbudowana jest z dwóch podjednostek: IL-12p35 (masa 35kDA) i IL-12p40 (masa 40kDA). Gen IL-12A kodujący podjednostkę IL-12p35 zlokalizowany jest na chromosomie 3p12-q13.2, natomiast gen IL-12B kodujący podjednostkę IL-12p40 na chromosomie 5q31-33 [73]. Ozbey i wsp., badając 100 pacjentów chorych na schizofrenię z populacji tureckiej, wykazali związek polimorfizmu CTCTAA/GC w odcinku promotorowym genu IL-12B ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na schizofrenię. W badaniu zaobserwowano, że allel A1 (CTCTAA) występował

statystycznie istotnie częściej w grupie chorych na schizofrenię w porównaniu z grupą kontrolną. U pacjentów istotnie częściej w porównaniu z grupą osób zdrowych występował także genotyp A1/A2 (CTCTAA/GC) [74]. Shirts i wsp., badając 478 pacjentów z populacji kaukaskiej chorych na schizofrenię lub zaburzenia schizoafektywne, stwierdzili związek polimorfizmu A/C (rs2853694) w obrębie genu IL-12B z ryzykiem zachorowania na powyższe choroby. Allel C oraz genotyp C/C występowały statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów niż w grupie kontrolnej [75].

Interleukina 12 może wywoływać odpowiedź immunologiczną, działając wspólnie z interleukiną 18 (IL-18) [76]. W surowicy pacjentów chorych na schizofrenię stwierdzono zwiększone stężenie IL-18 [77]. Gen kodujący IL-18 zlokalizowany jest na chromosomie 11q22, natomiast geny dla jej receptora IL-18R1 oraz dodatkowego białka receptorowego IL-18RAP umieszczone są obok siebie na chromosomie 2q12. Wszystkie te rejony chromosomowe związane są z ryzykiem wystąpienia schizofrenii [17, 78]. We wspomnianym powyżej badaniu, Shirts i wsp. w 2008 roku wykazali związek (asocjacje zarówno alleliczne, jak i genotypowe dla wszystkich wymienionych polimorfizmów) z ryzykiem zachorowania dla następujących polimorfizmów typu SNP: polimorfizm C/G (rs5744247) dla IL-18, polimorfizm T/G (rs7558013) dla IL18R1 oraz dwóch polimorfizmów — G/C (rs2272127) i A/G (rs11465702) dla IL18RAP. Stwierdzili również, że haplotyp T-A-G-G utworzony odpowiednio przez polimorfizmy: rs11465597, rs6543124 i rs7558013 dla IL18R1 oraz z dwóch polimorfizmów rs2272127 i rs11465702 dla IL18RAP występował statystycznie istotnie częściej w grupie pacjentów [75]. Ostatnio Liu i wsp. badali w populacji chińskiej związek ze schizofrenią dwóch polimorfizmów w obrębie promotorowego odcinka genu IL-18: –137G/C (rs187238) i –607C/A (rs1946518), które wpływają na aktywność genu IL-18 [78–79]. W badaniu tym nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą osób chorych na schizofrenię i grupą kontrolną w częstości występowania alleli oraz genotypów dla obu polimorfizmów. Również po wydzieleniu podgrupy pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku schizofrenii uzyskano wyniki ujemne. Wykazano różnicę w częstości występowania genotypów polimorfizmu –607 C/A pomiędzy grupą pacjentów z zaburzeniami spostrzegania a grupą kontrolną oraz częstsze występowanie genotypu G/C dla polimorfizmu –137G/C w grupie pacjentów przejawiających agresję [80].

## Dyskusja i wnioski

Patogeneza schizofrenii nadal nie została w pełni poznana, niemniej jednak w etiologii choroby podkreśla się rolę czynników genetycznych. Przybiera również dowodów na rolę czynników immunologicznych w rozwoju choroby. Obie powyższe hipotezy predyspozycji do zachorowania na schizofrenię znajdują odzwierciedlenie w analizowanych w niniejszej pracy badaniach polimorfizmów genów kodujących interleukiny (oraz ich receptory) należące do białek sygnałowych odgrywających istotną rolę w procesie regulacji odpowiedzi immunologicznej. Badania sprzężeń wykazały, że znaczna część analizowanych polimorfizmów znajduje się w regionach związanych z ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Do najczęściej badanych polimorfizmów zarówno w populacji kaukaskiej, jak i azjatyckiej należą: polimorfizm -511C/T genu IL-1B, polimorfizm -590C/T genu IL-4 oraz polimorfizmy -1082G/A, -819C/T i -592C/A w promotorowym odcinku genu IL-10. Przedstawione wyniki są jednak niejednoznaczne, co może wynikać ze stosunkowo niewielkich liczebnie grup pacjentów analizowanych w niektórych pracach (niewystarczająca moc badania), różnic w podejściu metodologicznym (badania case-control oraz badania rodzinne), różnorodności etnicznej badanych

populacji, a także niejednorodności tychże grup pod względem klinicznym, na przykład w części przedstawionych badań analizowano łącznie chorych na schizofrenię i zaburzenia schizoafektywne. Uważa się, że ze względu na znaczne zróżnicowanie dotyczące przebiegu i obrazu choroby do badań genetycznych należy włączać jak najbardziej jednorodne grupy chorych. Znaczącym problemem przy analizowaniu podłoża genetycznego chorób złożonych, do jakich zalicza się schizofrenia, jest wyodrębnienie tak zwanych endofenotypów pozwalających na analizę genetyczną bardziej homogenicznej grupy. Wykazano, że zaburzenia składające się na endofenotyp utrzymują się u chorego również w trakcie remisji choroby oraz obecne są u zdrowych krewnych pacjenta. Przykładem takiego endofenotypu w schizofrenii są zaburzenia ruchów gałek ocznych, trwają poszukiwania również innych endofenotypów w schizofrenii. W części omawianych prac wydzielono podgrupy pacjentów w zależności od podtypu choroby, występujących objawów, wieku początku choroby, obciążonego wywiadu rodzinnego, zmian w strukturach mózgu. Jednak zwykle podgrupy takie są mało liczebne, co wskazuje na potrzebę współpracy międzyośrodkowej w celu uzyskania wystarczająco dużych grup pacjentów.

## Streszczenie

Schizofrenia należy do złożonych chorób psychicznych charakteryzujących się wysokim stopniem odziedziczalności. W prowadzonych badaniach genetycznych metodą asocjacyjną wybór genów kandydujących w schizofrenii oparty jest o istniejące koncepcje etiologiczne choroby. Jedną z podstawowych jest neuroimmunologiczna koncepcja schizofrenii, oparta na obserwowanej w chorobie dysregulacji układu odpornościowego. Interleukiny (oraz ich receptory) należą do białek sygnałowych odgrywających istotną rolę w procesie regulacji odpowiedzi immunologicznej. Celem pracy było przedstawienie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego związku pomiędzy polimorfizmami genów kodujących interleukiny oraz ich receptory a ryzykiem zachorowania na schizofrenię.

**Psychiatria 2013; 10, 1: 9–18**

**słowa kluczowe:** schizofrenia, badania asocjacyjne, interleukiny

## Piśmiennictwo

1. Hauser J., Dmitrzak-Węglarz M. Leksykon genetyki w psychiatrii. Termedia Wydawnictwo Medyczne. 2010.
2. Tiwari A.K., Zai C.C., Muller D.J., Kennedy J.L. Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues Clin. Neurosci.* 2010; 12 (3): 289–303.
3. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., i wsp. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009; 460 (7256): 748–752.
4. Eaton W.W., Byrne M., Ewald H., i wsp. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am. J. Psychiatry.* 2006; 163 (3): 521–528.
5. Penner J.D., Brown A.S. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert. Rev. Neurother.* 2007; 7 (7): 797–805.
6. Pedersen C.B., Mortensen P.B. Family history, place and season of birth as risk factors for schizophrenia in Denmark: a replication and reanalysis. *Br. J. Psychiatry.* 2001; 179: 46–52.
7. Schott K., Schaefer J.E., Richartz E., i wsp. Autoantibodies to serotonin in serum of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res.* 2003; 121 (1): 51–57.
8. Tanaka S., Matsunaga H., Kimura M., i wsp. Autoantibodies against four kinds of neurotransmitter receptors in psychiatric disorders. *J. Neuroimmunol.* 2003; 141 (1–2): 155–164.



9. Bergquist J., Bergquist S., Axelsson R., Ekman R. Demonstration of immunoglobulin G with affinity for dopamine in cerebrospinal fluid from psychotic patients. *Clin. Chim. Acta.* 1993; 217 (2): 129–142.
10. Delisi L.E., Smith S.B., Hamovit J.R. i wsp. Herpes simplex virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus antibody titres in sera from schizophrenic patients. *Psychol. Med.* 1986; 16 (4): 757–763.
11. Dickerson F., Stallings C., Origeni A., Copp C., Khushalani S., Yolken R.: Antibodies to measles in individuals with recent onset psychosis. *Schizophr Res.* 2010; 119 (1–3): 89–94.
12. Chen C.H., Chiu Y.L., Wei F.C. i wsp. High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4 (1): 33–38.
13. Hart D.J., Heath R.G., Sautter F.J. Jr. i wsp. Antiretroviral antibodies: implications for schizophrenia, schizophrenia spectrum disorders, and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry.* 1999; 45 (6): 704–714.
14. Pandurangi A.K., Pelonero A.L., Nadel L., Calabrese V.P. Brain structure changes in schizophrenics with high serum titers of antibodies to herpes virus. *Schizophr Res.* 1994; 11 (3): 245–250.
15. Song X., Krelm Y., Dvorkin T., i wsp. CD11b+/Gr-1+ immature myeloid cells mediate suppression of T cells in mice bearing tumors of IL-1beta-secreting cells. *J Immunol.* 2005; 175 (12): 8200–8208.
16. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A., Gendron A., Bah R., Kouassi E. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol. Psychiatry.* 2008; 63 (8): 801–808.
17. Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., i wsp. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73 (1): 34–48.
18. Katila H., Hanninen K., Hurme M. Polymorphisms of the interleukin-1 gene complex in schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4 (2): 179–181.
19. Papiol S., Rosa A., Gutierrez B. i wsp. Interleukin-1 cluster is associated with genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *J. Med. Genet.* 2004; 41 (3): 219–223.
20. Zanardini R., Bocchio-Chiavetto L., Scassellati C. i wsp. Association between IL-1beta -511C/T and IL-1RA (86bp)n repeats polymorphisms and schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2003; 37 (6): 457–462.
21. Betcheva E.T., Mushiroda T., Takahashi A. i wsp. Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *J. Hum. Genet.* 2009; 54 (2): 98–107.
22. Saiz P.A., Garcia-Portilla M.P., Arango C. i wsp. Interleukin-1 gene complex in schizophrenia: an association study. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141B (6): 678–680.
23. Meisenzahl E.M., Rujescu D., Kirner A. i wsp. Association of an interleukin-1beta genetic polymorphism with altered brain structure in patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 2001; 158 (8): 1316–1319.
24. Rosa A., Peralta V., Papiol S. i wsp. Interleukin-1beta (IL-1beta) gene and increased risk for the depressive symptom-dimension in schizophrenia spectrum disorders. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 124B (1): 10–14.
25. Hanninen K., Katila H., Saarela M. i wsp. Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 258 (1): 10–15.
26. Laurent C., Thibaut F., Ravassard P. i wsp. Detection of two new polymorphic sites in the human interleukin-1 beta gene: lack of association with schizophrenia in a French population. *Psychiatr Genet.* 1997; 7 (3): 103–105.
27. Chowdari K.V., Xu K., Zhang F., i wsp. Immune related genetic polymorphisms and schizophrenia among the Chinese. *Hum Immunol.* 2001; 62 (7): 714–724.
28. Yang J., Si T., Ling Y. i wsp. Association study between interleukin-1beta gene (IL-1beta) and schizophrenia. *Life Sci.* 2003; 72 (26): 3017–3021.
29. Watanabe Y., Nunokawa A., Kaneko N., Muratake T., Koizumi M., Someya T.: Lack of association between the interleukin-1 gene complex and schizophrenia in a Japanese population. *Psychiatr Clin. Neurosci.* 2007; 61 (4): 364–369.
30. Sasayama D., Hori H., Teraishi T. i wsp. Possible association between Interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behav. Brain Funct.* 2011; 7: 35.
31. Mata I., Crespo-Facorro B., Perez-Iglesias R. i wsp. Association between the interleukin-1 receptor antagonist gene and negative symptom improvement during antipsychotic treatment. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006; 141B (8): 939–943.
32. Roiz-Santianez R., Crespo-Facorro B., Perez-Iglesias R. i wsp. Interleukin-1 receptor antagonist genotype and brain morphology in first-episode non-affective psychosis. *Psychiatry Res.* 2008; 162 (2): 167–171.
33. Kim S.J., Lee H.J., Koo H.G. i wsp. Impact of IL-1 receptor antagonist gene polymorphism on schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Genet.* 2004; 14 (3): 165–167.
34. Shirts B.H., Wood J., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Association study of IL10, IL1beta, and IL1RN and schizophrenia using tag SNPs from a comprehensive database: suggestive association with rs16944 at IL1beta. *Schizophr. Res.* 2006; 88 (1–3): 235–244.
35. Xu M., He L. Convergent evidence shows a positive association of interleukin-1 gene complex locus with susceptibility to schizophrenia in the Caucasian population. *Schizophr. Res.* 2010; 120 (1–3): 131–142.
36. Degraeve W., Tavernier J., Duerinck F., Plaetinck G., Devos R., Fiers W. Cloning and structure of the human interleukin 2 chromosomal gene. *EMBO J.* 1983; 2 (12): 2349–2353.
37. Schwarz M.J., Kronig H., Riedel M. i wsp. IL-2 and IL-4 polymorphisms as candidate genes in schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006; 256 (2): 72–76.
38. Watanabe Y., Nunokawa A., Shibuya M., Kaneko N., Nawa H., Someya T. Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 258 (7): 422–427.
39. Tatsumi M., Sasaki T., Sakai T. i wsp. Genes for interleukin-2 receptor beta chain, interleukin-1 beta, and schizophrenia: no evidence for the association or linkage. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 74 (3): 338–341.
40. Nishinakamura R., Wiler R., Dirksen U. i wsp. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte macrophage colony-stimulating factor/interleukins 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (6): 2657–2662.
41. Sun S., Wang F., Wei J. i wsp. Association between interleukin-3 receptor alpha polymorphism and schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci. Lett.* 2008; 440 (1): 35–37.
42. Sun S., Wei J., Li H. i wsp. A family-based study of the IL3RA gene on susceptibility to schizophrenia in a Chinese Han population. *Brain Res.* 2009; 1268: 13–16.
43. Badner J.A., Gershon E.S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol. Psychiatry.* 2002; 7 (4): 405–411.
44. Chen Q., Wang X., O'Neill F.A. i wsp. Association study of CSF2RB with schizophrenia in Irish family and case - control samples. *Mol Psychiatry.* 2008; 13 (10): 930–938.
45. Chen P., Huang K., Zhou G. i wsp. Common SNPs in CSF2RB are associated with major depression and schizophrenia in the Chinese Han population. *World J. Biol. Psychiatry.* 2011; 12 (3): 233–238.
46. Mittleman B.B., Castellanos F.X., Jacobsen L.K., Rapoport J.L., Swedo S.E., Shearer G.M. Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J. Immunol.* 1997; 159 (6): 2994–2999.
47. Kelso A. Cytokines: principles and prospects. *Immunol. Cell. Biol.* 1998; 76 (4): 300–317.
48. Rosenwasser L.J., Klemm D.J., Dresback J.K. i wsp. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin. Exp. Allergy.* 1995; 25 (supl. 2): 74–78; discussion 95–76.
49. Kawashima T., Noguchi E., Arinami T. i wsp. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J. Med. Genet.* 1998; 35 (6): 502–504.
50. Fila-Danilow A., Kucia K., Kowalczyk M. i wsp. Association study of interleukin-4 polymorphisms with paranoid schizophrenia in the Polish population: a critical approach. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39 (8): 7941–7947.

51. Jun T.Y., Lee K.U., Pae C.U. i wsp. Polymorphisms of interleukin-4 promoter and receptor gene for schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003; 57 (3): 283–288.
52. Imani F., Rager K.J., Catipovic B., Marsh D.G. Interleukin-4 (IL-4) induces phosphatidylinositol 3-kinase (p85) dephosphorylation. Implications for the role of SHP-1 in the IL-4-induced signals in human B cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (12): 7927–7931.
53. Hershey G.K., Friedrich M.F., Esswein L.A., Thomas M.L., Chatila T.A. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337 (24): 1720–1725.
54. Sutherland G.R., Baker E., Callen D.F. i wsp. Interleukin 4 is at 5q31 and interleukin 6 is at 7p15. *Hum Genet.* 1988; 79 (4): 335–337.
55. Liu Y.L., Liu C.M., Fann C.S. i wsp. Genetic variants of IL-6 and its receptor are not associated with schizophrenia in Taiwan. *Neurosci Lett.* 2010; 468 (3): 330–333.
56. Sun S., Wang F., Wei J. i wsp. Association between interleukin-6 receptor polymorphism and patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008; 102 (1–3): 346–347.
57. Sasayama D., Wakabayashi C., Hori H. i wsp. Association of plasma IL-6 and soluble IL-6 receptor levels with the Asp358Ala polymorphism of the IL-6 receptor gene in schizophrenic patients. *J. Psychiatr. Res.* 2011; 45 (11): 1439–1444.
58. Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Suchanek R. i wsp. Functional polymorphism in the interleukin-6 and interleukin-10 genes in patients with paranoid schizophrenia — a case-control study. *J. Mol. Neurosci.* 2010; 42 (1): 112–119.
59. Sutherland G.R., Baker E., Hyland V.J., Callen D.F., Stahl J., Gough N.M. The gene for human leukemia inhibitory factor (LIF) maps to 22q12. *Leukemia.* 1989; 3 (1): 9–13.
60. Okahisa Y., Ujike H., Kunugi H. i wsp. Leukemia inhibitory factor gene is associated with schizophrenia and working memory function. *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* 2010; 34 (1): 172–176.
61. Ban J.Y., Kim S.K., Kim H.J. i wsp. Association between Interleukin 31 Receptor A Gene Polymorphism and Schizophrenia in Korean Population. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 12 (4): 205–209.
62. Gurling H.M., Kalsi G., Brynjolfsson J. i wsp. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68 (3): 661–673.
63. Almoguera B., Riveiro-Alvarez R., Lopez-Castroman J. i wsp. ATA homozygosity in the IL-10 gene promoter is a risk factor for schizophrenia in Spanish females: a case control study. *BMC Med Genet.* 2011; 12: 81.
64. Bocchio Chiavetto L., Boin F., Zanardini R. i wsp. Association between promoter polymorphic haplotypes of interleukin-10 gene and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2002; 51 (6): 480–484.
65. Crawley E., Kay R., Sillibourne J., Patel P., Hutchinson I., Woo P. Polymorphic haplotypes of the interleukin-10 5' flanking region determine variable interleukin-10 transcription and are associated with particular phenotypes of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (6): 1101–1108.
66. Ozbey U., Tug E., Namli M. Interleukin-10 gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *World J. Biol. Psychiatry.* 2009; 10 (4 Pt 2): 461–468.
67. Lung F.W., Yang M.C., Shu B.C. The interleukin 10 promoter haplotype ACA and the long-form variant of the DRD4 uVNTR polymorphism are associated with vulnerability to schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011; 188 (2): 294–296.
68. Yu L., Yang M.S., Zhao J. i wsp. An association between polymorphisms of the interleukin-10 gene promoter and schizophrenia in the Chinese population. *Schizophr. Res.* 2004; 71 (1): 179–183.
69. He G., Zhang J., Li X.W. i wsp. Interleukin-10-1082 promoter polymorphism is associated with schizophrenia in a Han Chinese sib-pair study. *Neurosci. Lett.* 2006; 394 (1): 1–4.
70. Jun T.Y., Pae C.U., Chae J.H., Bahk W.M., Kim K.S., Han H. Report on IL-10 gene polymorphism at position -819 for major depression and schizophrenia in Korean population. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002; 56 (2): 177–180.
71. Liu Y., Wei S.H., Ho A.S., de Waal Malefyt R., Moore K.W. Expression cloning and characterization of a human IL-10 receptor. *J. Immunol.* 1994; 152 (4): 1821–1829.
72. Schosser A., Aschauer H.N., Wildenauer D.B. i wsp. Homozygosity of the interleukin-10 receptor 1 G330R allele is associated with schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007; 144B (3): 347–350.
73. Ma X., Chow J.M., Gri G. i wsp. The interleukin 12 p40 gene promoter is primed by interferon gamma in monocytic cells. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (1): 147–157.
74. Ozbey U., Tug E., Kara M., Namli M. The value of interleukin-12B (p40) gene promoter polymorphism in patients with schizophrenia in a region of East Turkey. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008; 62 (3): 307–312.
75. Shirts B.H., Wood J., Yolken R.H., Nimgaonkar V.L. Comprehensive evaluation of positional candidates in the IL-18 pathway reveals suggestive associations with schizophrenia and herpes virus seropositivity. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008; 147 (3): 343–350.
76. Robinson D.S., O'Garra A. Further checkpoints in Th1 development. *Immunity.* 2002; 16 (6): 755–758.
77. Tanaka K.F., Shintani F., Fujii Y., Yagi G., Asai M. Serum interleukin-18 levels are elevated in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2000; 96 (1): 75–80.
78. Kalina U., Ballas K., Koyama N. i wsp. Genomic organization and regulation of the human interleukin-18 gene. *Scand. J. Immunol.* 2000; 52 (6): 525–530.
79. Giedraitis V., He B., Huang W.X., Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J. Neuroimmunol.* 2001; 112 (1–2): 146–152.
80. Liu J., Zhou Y., Li S. i wsp. Association between promoter variants of interleukin-18 and schizophrenia in a Han Chinese population. *DNA Cell. Biol.* 2011; 30 (11): 913–917.