

## بررسی پلی مورفیسم ژن *DISC1* دخیل در تکامل قشر مخ و توسعه شبکه عصبی

### بیماران اسکیزوفرنی: اولین مطالعه بر روی یک جمعیت ایرانی

علی رضا پورطالبی فیروزآبادی<sup>۱،\*</sup>، اباصلت حسینزاده کلاگر<sup>۲</sup>، جلیل فلاح مهرآبادی<sup>۳</sup>، غلامرضا بیدخوری<sup>۴</sup>

1- مرکز تحقیقات ژنومیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، خراسان شمالی، ایران.

2- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران. [ahcolagar@umz.ac.ir](mailto:ahcolagar@umz.ac.ir)

3- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران.

4- مرکز تحقیقات فناوری وی‌تی‌تی فنلاند، فنلاند.

تاریخ دریافت: 94/4/20 تاریخ پذیرش: 94/5/25

#### چکیده

زمینه و هدف: اسکیزوفرنی یک بیماری شایع روانی با وراثت بالا و فنوتیپ متغیر است و *DISC1* نقش مهمی را در توسعه قشر مخ ایفا می‌کند. پلی مورفیسم در این ژن با مدل‌های بیولوژیکی عصبی اسکیزوفرنی که کمبود قشر مغز در پاتوفیزیولوژی آن دخیل است ارتباط دارد. این پژوهش با هدف تشخیص پلی مورفیسم *rs 2738864* در ژن *DISC1* در مبتلایان به بیماری اسکیزوفرنی و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

روش کار: این پژوهش برای اولین بار در ایران بر روی 300 فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که بر اساس روش *DSM-IV* انتخاب گردیدند و 300 فرد سالم صورت گرفت. در این مطالعه از پرسش‌نامه جهت جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. برای بررسی این پلی-مورفیسم از تکنیک *Nested allele specific PCR* استفاده گردید و برای تأیید و صحت پژوهش انجام گرفته 50 عدد از نمونه‌ها توالی‌یابی شده و نتایج با توالی‌های ژنی موجود در بانک ژن هم‌تراز گردید و جواب‌نهایی با استفاده از نرم‌افزار *SPSS ver.22* و *SNP Analyzer* مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی پلی مورفیسم *rs 2738864* در جمعیت مورد بررسی در ایران نشان داد که این پلی مورفیسم با اسکیزوفرنی ارتباط دارد و یافته‌های  $Chi-square = 46/385$ ،  $p = 0/0000$ ،  $Allele Frequency = 0/926$ ،  $C/0/371 T$  به دست آمد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق نشان داد که این پلی مورفیسم با بیماری اسکیزوفرنی در جمعیت ایرانی مرتبط است.

واژه‌های کلیدی: اسکیزوفرنی، پلی مورفیسم، ژن *DISC1*، *Nested allele specific PCR*

#### مقدمه

اشاره دارد. اسکیزوفرنی اغلب به اختلال گسیختگی شخصیتی اشاره دارد، زیرا افکار و احساسات فرد مبتلا به این عارضه دارای ارتباط منطقی و معمول با یکدیگر نیستند. فرد مبتلا قادر نیست تخیلات خود را از واقعیت افتراق دهد و بنابراین رفتاری غیرمنطقی و غیرعادی دارد. طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، اسکیزوفرنی اختلال شدیدی است که بیشتر در پایان دوره‌ی نوجوانی و اوایل جوانی شروع می‌شود (27). اسکیزوفرنی از شایع‌ترین اختلال‌های روانی شدید است. به صورت محافظه‌کارانه برآورد شده است که انواع مختلف آن در کمتر از یک درصد جمعیت ایالات متحده رخ

اسکیزوفرنی یک اختلال پیچیده‌ی روانی است که تا حد زیادی تحت تأثیر اثرات ژنتیکی می‌باشد (1). اسکیزوفرنی یا جنون جوانی یکی از پیچیده‌ترین نوع اختلالات روانی است که در گذشته از آن به‌عنوان تحلیل تدریجی خصوصیات عقلی و شخصیت ذکر می‌کردند که فرد در خود فرو رفته و گرفتار تخیلات و تصورات بیمارگونه و عجیبی بوده است. امروزه اصطلاح اسکیزوفرنی یا جنون زودرس، مجموعه اختلالاتی است که با آشفتگی در گفتار، ادراک، تفکر، اراده، عاطفه و فعالیت اجتماعی مشخص می‌گردد (6). واژه "اسکیزو" به معنی گسیختگی است و "فرنی" نیز به ذهن و روان

شامپانزه، میمون، موش، گاو و سگ شناسایی شده است (8). پروتئین *DISC1* برای ایجاد و تکثیر سلول‌های عصبی در شرایط *in vitro* در طی توسعه قشر مغز جنین موش و چین سینوسی مغز موش بالغ مورد نیاز است که پژوهش‌های ماو و همکارانش این امر را نشان داد (6). در ایران تشخیص ژنتیکی این بیماری انجام نشده است. لذا هدف از تحقیق حاضر استفاده از روش *PCR* برای شناسایی موتاسیون در جمعیت ایران بود و از آنجا که ایران در رتبه‌بندی جهانی اسکیزوفرنی در رتبه 25 قرار دارد نیاز به این چنین تست‌های ژنتیکی بیش از پیش است (11).

### مواد و روش‌ها

این پژوهش روی 300 فرد مبتلا به بیماری اسکیزوفرنی که بر اساس روش (*DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth*) انتخاب گردیدند و 300 فرد سالم، صورت گرفت. در این مطالعه از پرسش‌نامه جهت جمع‌آوری اطلاعات استفاده شد. برای بررسی پلی‌مورفیسم *rs2738864* از تکنیک *Nested allele specific PCR* استفاده گردید. با استفاده از کیت (*Bioflux, China*) از نمونه‌های خون، استخراج *DNA* ژنومیک انجام گرفت. بیماران توسط متخصص روانپزشک به عنوان فرد مبتلا به اسکیزوفرنی تشخیص و معرفی شدند. این افراد تحت درمان قرار داشتند. برای شناسایی موتاسیون نقطه‌ای لوکوس *rs2738864* از توالی‌های پرایمری در جدول 1 استفاده شد. قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای *FGI* و *RSI* به اندازه 400 نوکلئوتید و قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای *FSI* و *RGI* اندازه 450 نوکلئوتید بود. قطعه تکثیر یافته با استفاده از پرایمرهای *FGI* و *RGI* به اندازه 789 نوکلئوتید داشت. شکل 1 این توالی‌ها را نشان می‌دهد. پرایمرها با استفاده از نرم افزار *Oligo7* و با در نظر گرفتن مواردی هم‌چون دمای اتصال (*Tm Melting temperature*)، درصد *G+C*،

می‌دهد (7). با این حال، برآوردهای ملی میزان شیوع آن را 3 یا 4 درصد می‌دانند. از این گذشته، در بین برخی از جمعیت‌ها، نظیر دانشجویان دانشگاه، برآوردها به 18 درصد هم می‌رسد (24، 2). احتمالاً این برآوردهای آخر اغراق‌آمیزند، با این حال اسکیزوفرنی اختلال شایعی است (21). طی بیست سال گذشته شواهد فزاینده‌ای حاکی از آن است که بیماران اسکیزوفرنیکی که نشانه‌های تیپ *II* را آشکار می‌سازند به‌ویژه هیجان سطحی، فقدان انگیزش و نارسایی گفتار ممکن است به یک یا چند ناهنجاری در ساختار مغز مبتلا باشند. تاکنون به‌نظر می‌رسد که سه نوع ناهنجاری مکان‌یابی شده باشد. ناهنجاری اول به قطعه‌های پیشانی مربوط است که معلوم شده برای توجه، انگیزش و برنامه‌ریزی و سازماندهی رفتار اهمیت دارند. ممکن است بیماران اسکیزوفرنیک تیپ *III*، قطعه‌های پیشانی به‌علاوه مخ و جمجمه کوچک‌تری از افراد بهنجار داشته باشند (20). اسکیزوفرنی یک بیماری شایع روانی با وراثت پذیری بالا و فنوتیپ متغیر است که منشأ آن تاکنون به‌طور کامل شناخته نشده است. شواهد قابل توجهی وجود دارد که ژن‌های *DISC1* (*Disrupted in Schizophrenia 1*) و *DISC2* (*Disrupted in Schizophrenia 2*) نقش مهمی را در بروز این بیماری دارند (19). ژن *DISC1* در موقعیت *1q42* قرار دارد و اندازه آن *570kb* می‌باشد و حدود 854 اسید آمینه دارد که جابجایی متعادل (*t(1;11)(q42.1;q14.3)*) در آن با بیماری اسکیزوفرنی و دیگر اختلالات عاطفی و روانی ارتباط دارد. پروتئین *DISC1* یک پروتئین چندعملکردی است که قادر به تعاملات پروتئین-پروتئین از طریق دامنه‌های عملکردی متمایز می‌باشد (30، 2). پروتئین *DISC1* یک پروتئین بزرگ 93 کیلو دالتونی است که بیان آن در سراسر مغز جنین و در هیپوکامپ بزرگسالان است. همولوگ *DISC1* در تمام خانواده بزرگ مهره داران از جمله

تولید لوپ یا حلقه درون هر یک از پرایمرها، طراحی شدند. برای انجام واکنش PCR از غلظت‌های متنوعی از مواد استفاده شد که در جدول 3 به آن‌ها اشاره شده و نوع مواد نیز مشخص گردید.

جدول 1- توالی پرایمرهای طراحی شده برای بررسی موتاسیون rs2738864

SNP ID	نام پرایمر	اولیگونوکلئوتید 5' to 3'	دما (°C) اتصال
rs2738864	FGI	5'-GCCACCTACTCAGACACAATTAGGGTTC	64/1
	RGI	5'ATTAGATTAGATTGCGTTAGTATCTTTGAACTTCTCT	59/9
	FSI	5'-ACGTTGAGGACATATATTACGATAAAGACAACG	60/4
	RSI	5'-CGGGTAAGACTTCCATAACTTTGTCCTAT	60

جدول 2- برنامه مورد استفاده برای تکثیر توالی‌های مورد نظر در واکنش PCR

تعداد سیکل	زمان	درجه حرارت	نوع عملیات	برنامه
30	4 دقیقه	94	Primary Denaturation	1
	45 ثانیه	94	Denaturation	2
	45 ثانیه	60	Annealing	3
	45 ثانیه	72	Extention	4
	10 دقیقه	72	Final Extention	5

جدول 3- غلظت و حجم‌های استاندارد مورد استفاده واکنش‌گرهای اختصاصی PCR

مواد	غلظت استاندارد برای 50 μl واکنش
ddH <sub>2</sub> O	Variable
10 X, PCR Buffer	1 X
50 mM, MgCl <sub>2</sub>	1/5-2 mM
10 mM, dNTPs	200 μM
پرایمر	0/1-0/5 μM
DNA template	0/05-1 μg
Taq. Polymerase	0/5-2/5 U

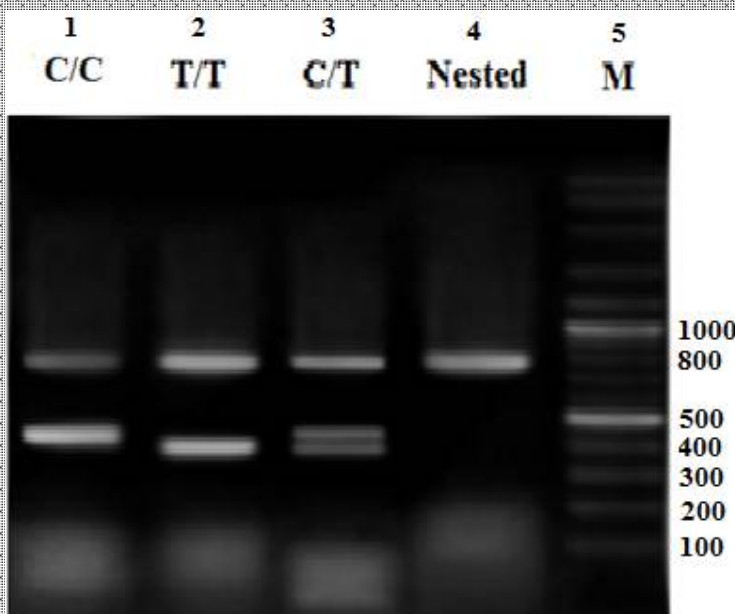
عبارت دیگر این PCR به نوعی کنترل مثبت برای PCR لوکوس rs 2738864 نیز محسوب می‌شود. همان‌طور که در شکل مشخص است تمام نمونه‌ها این باند را نشان داده‌اند که در نتیجه تاییدی بر عملکرد صحیح PCR انجام شده است. هم‌چنین باند 400 bp در نمونه‌ها نشان می‌دهد نمونه مورد نظر دارای موتاسیون T و باند 450 bp نشان می‌دهد موتاسیون مربوط به C است. پس از بررسی‌هایی که بر روی محصولات واکنش‌های PCR صورت گرفت و با استفاده از نرم افزارهای تخصصی به

## نتایج

در شکل 1، محصولات به دست آمده از تکنیک Nested Allele Specific PCR، نشان داده شده که برای بهینه‌سازی این روش از شرایط ذکر شده استفاده گردید. نمونه‌ها بایستی یک باند 789 جفت بازی را نشان می‌- دادند که مشخص گردد واکنش PCR به درستی انجام شده است. این PCR نشان می‌دهد که پرایمرهای طراحی شده برای لوکوس rs 2738864 به طور مناسب توانسته‌اند به ناحیه مورد نظر متصل شده و تکثیر انجام شود. به

تشخیص مولکولی این بیماری استفاده نمود. پس از انجام توالی‌یابی، توسط نرم افزار *ClustalW*، هم‌تراز کردن خروجی آن با توالی موجود در *NCBI* صورت گرفت که تاییدی بر صحت محصولات *PCR* در این تحقیق بود. نتایج در شکل 2 آمده‌اند.

آنالیز داده‌ها پرداخته شد که نتایج حاصل در جدول 4 آمده است. نرم افزارهای مورد استفاده در این بخش *SPSS Ver.22* و *SNP Analyzer2* بودند. در نتیجه‌ی این محاسبات، اثبات گردید که این *SNP* با بیماری اسکیزوفرنی ارتباط دارد و می‌توان از آن در



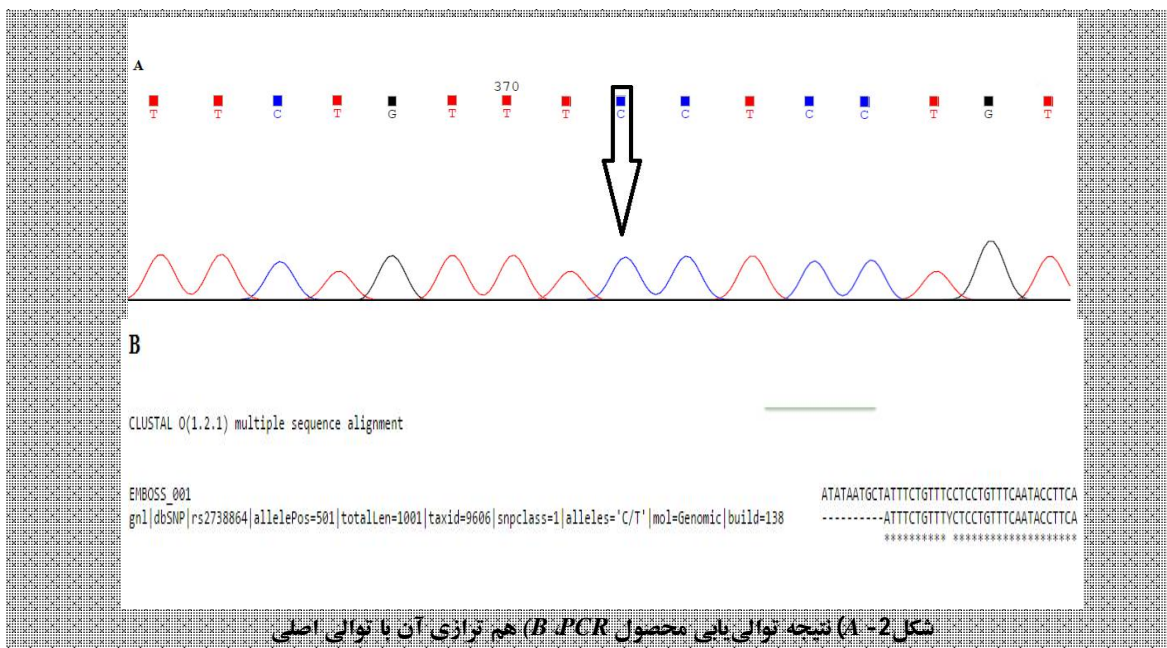
شکل 1- نتیجه *PCR* با استفاده از پرایمرهای *RGI, RSI, FSI, FGI* روی لوکوس *rs2738864*

یک قطعه *DNA* بی *789 bp* را نشان می‌دهد که در جاهک شماره 4 مشخص گردید و در جاهک‌های دیگر نیز محصولات پرایمرهای تشخیصی برای پلی مورفیسم مشخص گردیدند که دارای قطعاتی به طول *450 bp* (جاهک شماره 1) و *400 bp* (جاهک شماره 2) هستند. در جاهک شماره 3 یک قطعه متروک بگوت نشان داده شد. در اینجا از مارکر *100 bp* استفاده شده است

جدول 4- فرکانس آلی و مقدار شاخصه‌های *p-value* و *chi-square* برای موتاسیون

SNP ID	Allele	Missing Genotype Cnt	Total Genotype Cnt	Valid Genotype Cnt	Call Rate	Allele Freq	Chi-square	p
<b>A) Sample Type: Patients</b>								
<i>rs2738864</i>	<i>C/T</i>	0	402	402	1	0.557/0.443	19.449	0.00001
<b>B) Sample Type: Controls</b>								
<i>rs2738864</i>	<i>C/T</i>	0	376	376	1	0.705/0.295	44.023	0
<b>C) Sample Type: patient and control</b>								
<i>rs2738864</i>	<i>C/T</i>	0	778	778	1	0.629/0.371	46.385	0

Detail: Chromosome\_No:1, Call\_Rate\_Limit:0.900, Allele\_Freq\_Limit:0.000, HWE\_Test\_Limit:0.000000000,



شکل 2- A) نتیجه نوآلیابی محصول PCR (B) هم ترازوی آن با نوآلی اصلی

### بحث و نتیجه گیری

می‌باشد. *DISC1* یک پروتئین بزرگ 93 کیلو دالتونی است که بیان آن در سراسر مغز جنین و در هیپوکامپ بزرگسالان است (14). ژن *DISC1* باعث اختلال در بیماری اسکیزوفرنی است که از 13 اگزون هم‌پوشان تشکیل شده و اولین بار در یک خانواده بزرگ اسکاتلندی پیدا شده است که دارای جابجایی کروموزومی (11، 1) (*q14.3-q42.1*) می‌باشد و آنرا اختلال اسکیزوفرنی و اختلال دو قطبی نامیدند (23، 10، 6، 3، 2). یک مطالعه دیگر با هدف بررسی رابطه بین پلی مورفیس *DISC1 Leu607Phe* و حجم ماده خاکستری جلوی مغز با استفاده از *MRI* انجام شد. در میان بیماران و افراد سالم، حاملان *Phe607* به طور قابل ملاحظه ای ماده خاکستری کمتری در شکنج پیشانی فوقانی و شکنج کمربندی قدامی در مقایسه با هموزیگوت های *Leu/Leu* دارند. بیماران حامل *Phe607* شدت بیشتری از علائم مثبت را نشان می‌دهند که پیشنهاد می‌شود این پلی مورفیسم بالینی از نظر روانی قابل توجه است. اخیراً نشان داده‌اند که میزان رشد و نمو قشر نازک مغز (*CT*) وابسته به ژنوتیپ *DISC1* است و مطابق با نتایج دیگر، حاملین *Phe607* میزان کاهش *CT* را در پیشانی و چین سینوسی مغز بین سنین 9 و 23 سال در مقایسه با هموزیگوت های

حدود % 0/3-0/7 از افراد در برخی از مراحل زندگی خود یا 24 میلیون نفر در سراسر جهان تا سال 2011 تحت تأثیر اسکیزوفرنی قرار می‌گیرند، اسکیزوفرنی غالباً در مردان 1/4 برابر بیشتر از زنان و به طور معمول در مردان زودتر رخ می‌دهد اوج سن شروع، 20 - 28 سال برای مردان و 26 - 32 سال برای زنان است در بدو دوران کودکی بسیار نادرتر از بدو میان‌سالی و کهن سالی می‌باشد. علی‌رغم دانش دریافت شده مبنی بر اینکه اسکیزوفرنی با نرخ مشابهی در سراسر جهان رخ می‌دهد، شیوع آن در سراسر جهان متفاوت است (17). ژن *DISC1* یکی از ارزشمندترین ژن‌های مستعدکننده‌ی ابتلا به اختلالات روانی است. مطالعات ژنتیکی نشان داده که *DISC1* ژنی است که تاثیر زیادی در ابتلا به اسکیزوفرنی، افسردگی، اختلال دو قطبی و اختلال اسکیزوافکتیو دارد (29، 18، 4). ژن *DISC1* در موقعیت *1q42* قرار دارد و اندازه‌ی آن 570 kb می‌باشد که جابجایی متعادل (*t(1;11)(q42.1;q14.3)*) در آن با بیماری اسکیزوفرنی و دیگر اختلالات عاطفی و روانی ارتباط دارد (25، 24، 23، 22). *DISC1* دارای پروتئینی به همین نام است (*DISCIP*) و دارای 854 اسید آمینه

مطالعه‌ی حاضر بسیار هم‌خوانی دارد و نقش این *SNP* را در اسکیزوفرنی تایید می‌نماید (30، 28، 26، 5، 1). در نهایت بررسی *SNP rs2738864* در جمعیت مورد بررسی در ایران نشان داد این اطلاعات تاییدکننده‌ی ارتباط این پلی‌مورفیسم با جمعیت ایران می‌باشد که در نهایت با اکثر مطالعات در این زمینه دارای هم‌خوانی می‌باشد. همان‌گونه که امروزه تمرکز بسیاری از پژوهش‌ها بر روی بررسی *SNP* ها معطوف گردیده و اکثریت مراکز تحقیقاتی در پی اثبات ارتباط این موتاسیون‌ها با بیماری‌ها می‌باشند که در مقیاس‌های بسیار بزرگ و با استفاده از تکنیک‌های بسیار پیشرفته‌تر همچون *Microarray* ، *RNA Seq* و غیره صورت می‌پذیرد، ممکن است بتوان با این بررسی‌ها در یافتن راه‌های درمانی بهتر نیز توفیق بیشتری کسب گردد. امروزه از این مارکرها برای تایید تشخیص این گونه بیماری‌ها استفاده می‌گردد. از آنجا که ایران در رتبه‌بندی جهانی رتبه 25 را دارا می‌باشد نیاز مبرم به این چنین تست‌های ژنتیکی بیش از پیش است. هم‌چنین در ایران تشخیص ژنتیکی این بیماری انجام نشده است، لذا نتایج این تحقیق می‌تواند شروعی در این زمینه باشد.

### تشکر و قدردانی

از سازمان بهزیستی استان البرز و مدیر کل محترم این سازمان، معاونت توانبخشی استان البرز خانم شیوا اکبری، بهزیستی شهرستان کرج، موسسه توانبخشی مهرورزان صباگستر و مدیریت این مجموعه آقای جلال شکوهی‌فر تشکر و قدردانی می‌گردد. هم‌چنین از آقای بیوک محمودی، خانم‌ها: نسرين عسگری، نیلوفر کنی و الهه طهماسبی قدردانی می‌شود.

*Leu/Leu* نشان می‌دهند. جالب توجه است، *Ser704Cys* *SNP* ارتباط *DISC1-NDE1* را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در تثبیت بلوغ قشر مغز نقش دارد (17، 9). مطالعات بسیاری در زمینه‌ی بررسی پلی‌مورفیسم *rs2738864* صورت گرفته است که این بررسی‌ها در جمعیت‌های مختلفی بوده و در اکثر این مطالعات به نقش این موتاسیون در بیماری اسکیزوفرنی اشاره شده است. این پلی‌مورفیسم به دلیل تغییر در ساختمان اینترونی و ایجاد تداخل در پردازش *RNA* که در نهایت موجب اختلال در ساختار این پروتئین می‌گردند، حائز اهمیت می‌باشد (30، 16، 13، 10، 6). در مطالعه‌ای که توسط *Athanasia* و همکارانش در سال 2010 بر روی یک جمعیت 649 نفری متشکل از جمعیت سالم و بیمار انجام شد نزدیک به *SNP 250 DISC1* ژنوتایپینگ شدند که در بین آن‌ها پلی‌مورفیسم‌های *rs6675281* و *rs2255340* مشاهده شد (15). در این مطالعه روی نقش این *SNP* ها تاکید شد و از آنها به عنوان مارکرهای ژن *DISC1* اسکیزوفرنی نام برده شد (12). از جمله‌ی این تحقیقات که در سال 2012 توسط *Mathieson* و همکارانش با روش *GWAS* (*Genome Wide Association study*) انجام شد تعداد نزدیک به سی هزار نفر مورد بررسی قرار گرفتند که متشکل از جمعیت بیمار و کنترل بودند (31).

پس از مطالعات بسیار مورس و همکارانش به این نتیجه رسیدند که *DISC1* یک پروتئین چندمنظوره است که جهش ممکن است به استعداد ابتلا به اسکیزوفرنی توسط اختلال در انتقال درون سلولی و مهاجرت عصبی کمک کند (12). در این پروژه پلی‌مورفیسم‌های مطرح مورد آنالیز قرار گرفت که نتایج آن عبارت بود از: *rs2738864* ( $p = 0/11$ ) که با نتایج به دست آمده از

### منابع

I.Austin, CP., Ky, B., Ma, L., Morris, JA., Shughrue, PJ. (2004). Expression of disrupted-in-schizophrenia-1, a schizophrenia-associated

gene, is prominent in the mouse hippocampus throughout brain development. *Neuroscience*, 124(1); 3-10.



2. Austin, CP., Ma, L., Ky, B., Morris, JA., Shughrue, PJ. (2003). *DISC1 (Disrupted in Schizophrenia-1) is expressed in limbic regions of the primate brain. Neuroreport*, 14(7); 951-4.
3. Brandon, NJ., Handford, EJ., Schurov, I., Rain, JC., Pelling, M., Duran-Jimeniz, B. (2004). *Disrupted in Schizophrenia 1 and Nudel form a neurodevelopmentally regulated protein complex: implications for schizophrenia and other major neurological disorders. Molecular and Cellular Neurosciences*, 25(1); 42-55.
4. Brzustowicz, LM., Hodgkinson, KA., Chow, EW., Honer, WG., Bassett, AS. (2000). *Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. Science*, 288(5466); 678-82.
5. Callicott, JH., Straub, RE., Pezawas, L., Egan, MF., Mattay, VS., Hariri, AR. (2005). *Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(24); 8627-32.
6. Cannon, TD., Hennah, W., van Erp, TG., Thompson, PM., Lonnqvist, J., Huttunen, M. (2005). *Association of DISC1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. Archives of general psychiatry*, 62(11); 1205-13.
7. Chance, SA., Casanova, MF., Switala, AE., Crow, TJ. (2008). *Auditory cortex asymmetry, altered minicolumn spacing and absence of ageing effects in schizophrenia. Brain : A Journal of Neurology*, 131(Pt 12); 3178-92.
8. Doi, N., Hoshi, Y., Itokawa, M., Yoshikawa, T., Ichikawa, T., Arai, M. (2012). *Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? Behavioral and brain functions : BBF*, 8; 28.
9. Gasperoni, TL., Ekelund, J., Huttunen, M., Palmer, CG., Tuulio-Henriksson, A., Lonnqvist, J. (2003). *Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 116B(1); 8-16.
10. Gottesman, II., Shields, J. (1967). *A polygenic theory of schizophrenia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58(1); 199-205.
11. Hafner, H., an der Heiden, W. (1997). *Epidemiology of schizophrenia. Canadian Journal of Psychiatry Revue Canadienne De Psychiatrie*, 42(2); 139-51.
12. Hashimoto, R., Numakawa, T., Ohnishi, T., Kumamaru, E., Yagasaki, Y., Ishimoto, T. (2006). *Impact of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. Human Molecular Genetics*, 15(20); 3024-33.
13. Hayashi-Takagi, A., Takaki, M., Graziane, N., Seshadri, S., Murdoch, H., Dunlop, AJ. (2010). *Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. Nature Neuroscience*, 13(3); 327-32.
14. Heckers, S. (2001). *Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. Hippocampus*, 11(5); 520-8.
15. Hennah, W., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Ekelund, J., Varilo, T., Partonen, T. (2005). *A haplotype within the DISC1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. Molecular Psychiatry*, 10(12); 1097-103.
16. Hodgkinson, CA., Goldman, D., Jaeger, J., Persaud, S., Kane, JM., Lipsky, RH. (2004). *Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. American Journal of Human Genetics*, 75(5); 862-72.
17. Kang, E., Burdick, KE., Kim, JY., Duan, X., Guo, JU., Sailor, KA. (2011). *Interaction between FEZ1 and DISC1 in regulation of neuronal development and risk for schizophrenia. Neuron*, 72(4); 559-71.
18. Kendler, KS. (1983). *Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. The American Journal of Psychiatry*, 140(11); 1413-25.
19. Kim, JY., Duan, X., Liu, CY., Jang, MH., Guo, JU., Pow-anpongkul, N. (2009). *DISC1 regulates new neuron development in the adult brain via modulation of AKT-mTOR signaling through KIAA1212. Neuron*, 63(6); 761-73.
20. Lisman, JE., Coyle, JT., Green, RW., Javitt, DC., Benes, FM., Heckers, S. (2008). *Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. Trends in Neurosciences*, 31(5); 234-42.
21. Meyer, KD., Morris, JA. (2009). *Disc1 regulates granule cell migration in the developing hippocampus. Human Molecular Genetics*, 18(17); 3286-97.
22. Millar, JK., Wilson-Annan, JC., Anderson, S., Christie, S., Taylor, MS., Semple, CA. (2000). *Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with*

- schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, 9(9); 1415-23.
24. Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Taniguchi, M., Oono, K., Fujita, T. (2003). *Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. Molecular Psychiatry*, 8(7); 685-94.
25. Morris, JA., Kandpal, G., Ma, L., Austin, CP. (20003). *DISC1 (Disrupted-In-Schizophrenia 1) is a centrosome-associated protein that interacts with MAP1A, MIPT3, ATF4/5 and NUDEL: regulation and loss of interaction with mutation. Human Molecular Genetics*, 12(13); 1591-608.
26. Ozeki, Y., Tomoda, T., Kleiderlein, J., Kamiya, A., Bord, L., Fujii, K. (2003). *Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, (1); 289-94.
27. Qu, M., Tang, F., Yue, W., Ruan, Y., Lu, T., Liu, Z. (2007). *Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (DISC1) with schizophrenia in the Chinese Han population. American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(3); 266-70.
28. Saetre, P., Agartz, I., De Franciscis, A., Lundmark, P., Djurovic, S., Kahler, A. (2008). *Association between a disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) single nucleotide polymorphism and schizophrenia in a combined Scandinavian case-control sample. Schizophrenia Research*, 106(2-3); 237-41.
29. Song, W., Li, W., Feng, J., Heston, LL., Scaringe, WA., Sommer, SS. (2008). *Identification of high risk DISC1 structural variants with a 2% attributable risk for schizophrenia. Biochemical and Biophysical Research Communications*, 367(3); 700-6.
30. Staal, WG., Hulshoff, Pol HE., Schnack, HG., Hoogendoorn, ML., Jellema, K., Kahn, RS. (2000). *Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. The American Journal of Psychiatry*, (3); 416-21.
31. Wexler, EM., Geschwind, DH. (2011). *DISC1: a schizophrenia gene with multiple personalities. Neuron*, 72(4); 501-3.
32. Zhang, F., Sarginson, J., Crombie, C., Walker, N., St Clair, D., Shaw, D. (2006). *Genetic association between schizophrenia and the DISC1 gene in the Scottish population. American Journal of Medical Genetics Part B, Neuropsychiatric Genetics : The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 141B(2); 155-9.

Archive