

Co badania GWAS mówią o języku w schizofrenii

What do the GWAS Studies Say About Language in Schizophrenia

Przemysław Zakowicz^{1,2}, Bartłomiej Sporniak³, Maksymilian Grabarczyk¹, Maria Skibińska¹, Joanna Pawlak¹

¹ Zakład Genetyki w Psychiatrii, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Neuroinżynierii i Medycyny Kosmicznej, Uniwersytet Zielonogórski

³ Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Summary

Aim. Schizophrenia links with altered language structure and may be evolutionary consequence of language development. High heritability of the disease led to recent endeavour in explaining the genetic background. Genome-Wide Association Studies (GWAS) indicate schizophrenia as highly polygenic disease with many receptor and synaptic plasticity pathways engaged.

Material and methods. Here we present a systematic review on the topic of schizophrenia GWAS findings and its potential relevance to language skills. We used GWAS catalogue data to identify all significant associations in schizophrenia (including selected endophenotypes) and studied its relevance in the context of language phenotypes associations.

Results. Among genes involved in language evolution, *FOXP1* and *ROBO2* were indicated by GWAS as associated with schizophrenia. Evidence on schizophrenia linked SNPs was found for association with intelligence, educational attainment, cognitive abilities, and language processing brain structures imaging results.

Conclusions. The review discusses hypotheses of language alterations in schizophrenia as a consequence of impaired synaptic plasticity and neural network formation.

Słowa kluczowe: genetyka, schizofrenia, język

Key words: genetics, schizophrenia, language

Wprowadzenie

Badania asocjacyjne całego genomu (GWAS) są często wykorzystywane do badania molekularnych podstaw schizofrenii [1]. Główną zaletą GWAS jest to, że umożliwia badanie szerokiej puli wariantów genetycznych polimorfizmów pojedynczego

nukleotydu (SNP) w grupie osób chorych i w grupie kontrolnej. Ponadto pozwala na poszukiwanie związków biologicznych bez hipotetycznego celu. Rygorystyczne reguły statystyczne pozwalają na znalezienie dowodów związku między fenotypami klinicznymi a konkretnymi SNP występującymi u badanych osób.

W chwili pisania tego tekstu (kwiecień 2023 roku) katalog GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>) zawierał ponad 471 482 asocjacji w prawie sześciu tysiącach artykułów naukowych. Horwitz i wsp. [2] stwierdzili, że 6632 SNP jest związanych z objawami psychiatrycznymi, przy czym 1109 SNP osiągnęło istotność statystyczną (stan na 2017 rok).

Głównymi wyzwaniem badań GWAS w schizofrenii są wielkość próby potrzebna do osiągnięcia progu istotności (*genom-wide significance*), a także heterogeniczność fenotypowa badanej populacji. W związku z tym najbardziej wiarygodne dane zwykle pochodzą z wielośrodkowej współpracy. Największe jak dotąd badanie [3] ujawniło 287 ważnych, niezależnych loci w próbie 76 755 pacjentów i 243 649 zdrowych osób z grupy kontrolnej. Najbardziej wiarygodne wyniki wskazywały, że kluczowe dla schizofrenii są geny związane ze szlakami sygnalizacji GABA-ergicznej, dopaminergicznej i glutaminergicznej (*GRIN2A*) oraz z przekazywaniem sygnałów w kanałach wapniowych (*CACNA1C*), jak również asocjacje z głównego kompleksu zgodności tkankowej (*MHC* [4] i *FOXP1* [3]). Ogólnie szacuje się, że obecne dane mogą wyjaśnić ponad 30% dziedziczności schizofrenii. Ograniczeniami są jednak luki w zrozumieniu aspektów epigenetycznych i istotne zróżnicowanie genetyczne światowej populacji [5].

Przypuszcza się, że pierwszorzędowe objawy schizofrenii, takie jak poczucie sterowania myślami, halucynacje słuchowe werbalne (AVH) i formalne zaburzenia myślenia (FTD), mogą mieć wspólne podłoże w postaci zaburzeń językowych. Zjawisko to może być wyjaśnione przez biologię molekularną, wpływ czynników społecznych i kulturowych, a także funkcjonalne obrazowanie mózgu (konektomie) [6].

Zaburzenia językowe są rozpoznawane w wielu skalach psychometrycznych [7], takich jak *Skala objawów pozytywnych i negatywnych* (PANSS) [8], *Skala oceny objawów pozytywnych/negatywnych* (SAPS, SANS), *Krótką skalą oceny psychiatrycznej* (BPRS), *Indeks myśli i języka* (TLI) [9] czy *Lista kontrolna kryteriów operacyjnych dla chorób psychotycznych i afektywnych* (OPCRIT) [10]. Obecność objawów zaburzeń języka wpływa na ogólne rokowanie chorych na schizofrenię. Formalne zaburzenia myślenia (FTD) wiąże się ze słabym funkcjonowaniem społecznym, zawodowym, neurokognitywnym, a ponadto z większą częstością nawrotów [7]. FTD łączy się też z fenomenologiczną koncepcją „ja”, która może pokrywać się z nasileniem objawów negatywnych i deficytami poznawczymi [11]. Halucynacje słuchowe werbalne (AVH), obserwowane u 60–70% pacjentów [12], mogą całkowicie nie odpowiadać na leczenie farmakologiczne [12] oraz być czynnikiem ryzyka samobójstwa i agresywnych zachowań [13].

Objawy językowe schizofrenii można również badać w kontekście ewolucyjnym. Początki schizofrenii sięgają kształtowania się zdolności językowych u naszych przodków [14]. W tym podejściu Crow [15] uznaje schizofrenię za ewolucyjną konsekwencję wynalezienia języka (cenę, jaką *homo sapiens* płaci za język). Język gatunku ludzkiego mógł powstać w wyniku mutacji genetycznej lub współewoluować z umiejętnościami

społecznymi, wspólną intencjonalnością lub zdolnościami rozumowania [16]. Wedle Enarda [16] (2016) mowa ludzka może być rozbudowaną formą wokalizacji, którą obserwuje się u innych gatunków, np. ptaków czy myszy. Translacyjne badania genetyczne mogą pomóc ujawnić te warianty genetyczne, które wystąpiły w toku ewolucji człowieka, skutkując nabyciem przez niego języka. Główne ograniczenie badań translacyjnych między człowiekiem a innymi gatunkami wynika z braku oczywistego podobieństwa między wokalizacjami zwierząt a językiem ludzkim.

Do dziś wykryto, za pomocą badań translacyjnych, takie domniemane geny związane z językiem, jak: *FOXP1* i *FOXP2*, *CNTNAP2*, *ROBO1* i *ROBO2*, *KIAA0319*, *GNPTAB*, *GNPTG*, *SRPX2*, *ATP2C2*, *DCDC2*, *CMIP*, *DYX1C1*, *TSC1*, *NFXL1* i *NA-GPA* [16–18]. Jednak biologia języka ludzkiego może się istotnie różnić od tej znanej u innych gatunków.

Ocena językowa może być również cennym narzędziem klinicznym w diagnozowaniu schizofrenii i w badaniach przesiewowych w kierunku stanów psychicznych wysokiego ryzyka. Analiza ilościowa próbek mowy może odróżnić osoby chore na schizofrenię od zdrowych osób z grupy kontrolnej poprzez ocenę zdolności językowych [19]. Obserwacje te znajdują odzwierciedlenie w wynikach funkcjonalnego obrazowania mózgu, które wykazują nieprawidłowe połączenia synaptyczne w słuchowych i językowych ośrodkach mózgu [20].

W niniejszym przeglądzie przedstawiamy dane z badań GWAS (dostępne w katalogu GWAS –stan na luty 2023 roku). Celem badania było poszukiwanie wspólnych genów istotnych dla schizofrenii i zaangażowanych w kształtowanie mowy i języka.

1. Materiał i metody

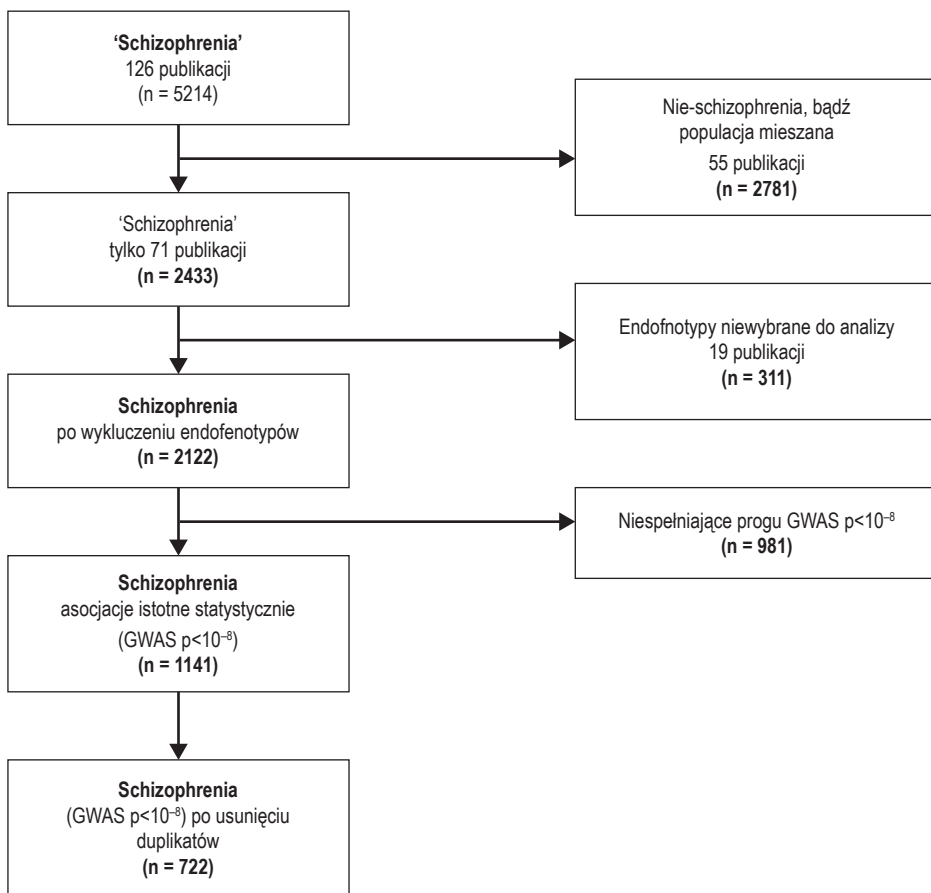
Przeszukaliśmy katalog GWAS (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>), używając zapytania „schizophrenia” (131 artykułów, liczba uzyskanych asocjacji: $n = 6953$). Następnie sprawdziliśmy każdy tytuł i abstrakt pod kątem kwalifikowalności. Wyklucziliśmy badania przeprowadzone na populacjach z mieszaną diagnozą (np. schizofrenia + choroba afektywna dwubiegunowa lub autyzm), populacjach bez schizofrenii (38 publikacji, liczba asocjacji: $n = 2326$), badania oceniające asocjację między SNP a odpowiedzią na leki, dysfunkcjami ruchu gałek ocznych, agresją i przemocą, paleniem tytoniu, ryzykiem cukrzycy, interakcją z zakażeniem wirusem cytomegalii, uzależnieniem od alkoholu lub metabolizmem niacyny (endofenotypy nieoceniane pod kątem kwalifikowalności, 22 publikacje, $n = 431$) jako niezwiązane ze zdolnościami językowymi.

Do analizy włączono następujące endofenotypy: oporność na leczenie [21, 22], badania neuroobrazowe [23–26], wiek zachorowania [27–29], funkcje neurokognitywne [30, 31], neurofizjologię kory mózgowej [32] i symptomatologię schizofrenii [33–35]. Następnie sporządziliśmy listę każdego SNP wskazanego w badaniu GWAS i oceniliśmy istotność asocjacji zgodnie z progiem GWAS. Usunęliśmy wszystkie nieistotne asocjacje i duplikacje ($p > 10^{-8}$; $n = 2512$).

Ogółem 1684 asocjacje zlokalizowane w 748 genach i 476 regionach międzygenowych uznano za istotne (patrz materiały uzupełniające). Każdy z wymienionych SNP został następnie sprawdzony w bazie danych GWAS pod kątem związku z objawami

językowymi. Podobnie sprawdzono każdy z wymienionych genów pod kątem związku ze zdolnościami językowymi [30].

Ponadto lista genów postrzeganych jako ewolucyjnie zaangażowane w rozwój języka (geny wymienione powyżej, patrz: [17]) została porównana z SNP i genami istotnymi w GWAS dla schizofrenii i jej wybranych endofenotypów. Szczegółowy proces selekcji danych przedstawiono na schemacie (rys. 1). Lista genów uwzględnionych w analizie (istotnie związanych ze schizofrenią) znajduje się w pliku uzupełniającym. Użyliśmy *Annotation, Visualisation, and Integrated Discovery Classification System* (DAVID 6.8) [36] do identyfikacji szlaków biologicznych związanych z wybranymi genami.



Rysunek 1. Proces selekcji danych w katalogu GWAS

2. Wyniki

Wśród genów mających wpływ na nabywanie umiejętności językowych w świetle podejścia ewolucyjnego jedynie geny *FOXP1* i *ROBO2* są wskazywane jako związane ze schizofrenią [30].

Nie znaleźliśmy żadnych istotnych wyników GWAS w schizofrenii dla większości domniemanych genów językowych (patrz: *Wprowadzenie* i [17]): *FOXP2*, *CNTNAP2*, *ROBO1*, *KIAA0319*, *GNPTAB*, *GNPTG*, *SRPX2*, *DCDC2*, *CMIP*, *DYX1C1*, *ATP2C2* i *NAGPA*. Porównując powyższą listę z genami związanymi z diagnozą schizofrenii, możemy stwierdzić, że zaangażowane są tylko geny *FOXP1* i *ROBO2*. Badanie przeprowadzone przez Lama i wsp. [30] (2019) wykazało związek dwóch SNP w *FOXP1* (rs62244881, 3p12.3) i *ROBO2* (rs3849490, 3p12.3) ze schizofrenią.

W katalogu GWAS nie znaleźliśmy żadnych bezpośrednich powiązań między SNP istotnymi dla schizofrenii z jej wybranymi endofenotypami a bezpośrednimi cechami językowymi. Znalaziono jednakże dowody na korelacje wybranych SNP z inteligencją, wykształceniem i zdolnościami poznawczymi. Kilka SNP było również związanych z obrazowaniem objętości mózgu, w tym z funkcjonalną łącznością językową (*Functional Connectivity* – FC). Poniżej wymieniono SNP istotnie związane ze schizofrenią i jej wybranymi endofenotypami w kontekście cech pośrednio korelujących z umiejętnościami językowymi. Cztery niezależne badania [37–40] wykazały, że 9 SNP w badaniach nad schizofrenią łączy się z inteligencją. SNP są zlokalizowane w 9 obszarach: *SEPTIN3* [39], *LINC00461* [40], *CALN1*, *PRKDI*, *CARMIL1-CMAHP*, *RPS19BD1-CACNA11*, *OR2U2D-OR14J1*, *PTPNR2* [38] i *RAI1* [37]. Poziom wykształcenia powiązано z 19 obszarami [30–41]: *DPYD*, *NFIA*, *CORO1C*, *VWA52B*, *BCL11B-SETD3*, *ZSWIM6*, *GGNBP1* [41], *PALS2*, *BNIP3L*, *GLCCII* [39], *TAOK2*, *TCF4*, *EP300-AS1*, *ZEB2*, *ATP2A2*, *FURIN* [30], *CEP57-MTMR2* [42], *KCNQ2-CTDPI* [43], *PCGEM1-SLC44A3P1* [39–42]. Związek ze zdolnościami poznawczymi wykazały dwa niezależne badania [37, 39] i metaanaliza [30], które określiły 25 SNP zlokalizowanych w 21 zidentyfikowanych genach (2 SNP dla *TSNARE1*, 3 SNP nie były mapowane na genomie). Dla polimorfizmu rs13107325 (*SLC9A8*, 4q24) uzyskano istotne asocjacje w zmianach strukturalnych mózgu, które dotyczyły m.in. objętości jąder podkorowych, mózdzku i pnia mózgu, a także grubości kory mózgu z uwzględnieniem płata skroniowego [44–47]. Dla rs160593 (*LIN28B*, 6q21) stwierdzono asocjację z powierzchnią korową [48]; rs245201 (*CCDC192*, 5q23.2) łączył się z funkcjonalnym obrazowaniem grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (dlPFC) [49]. Szczególne znaczenie dla języka stwierdzono dla rs4702 (*FURIN*, 15q26.1), rs62266110 (*HSPEIP19-RNU6448P*, 3q11.2) i rs35124509 (*EPHA3*, 3p11.1), które powiązано z językową spoczynkową łącznością funkcjonalną [50].

Spośród 748 genów związanych ze schizofrenią 263 geny okazały się również związane z osiągniętym poziomem wykształcenia, 193 ze zdolnościami poznawczymi, 133 z inteligencją i 342 z danymi obrazowymi mózgu. Powiązania z bardziej specyficznymi cechami językowymi zaobserwowano dla 24 genów. Geny te, łącznie z ich lokalizacją w chromosomach, funkcją i udokumentowanym powiązaniem z językiem, przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Loci zidentyfikowane w badaniach GWAS dotyczących schizofrenii, zasocjowane z cechami językowymi, na podstawie GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>; dostęp: kwiecień 2023)

Gen	Lokalizacja chromosomowa	Funkcja	Parametr językowy	Cytowanie
ACTG1P22	2p16.1	Pseudogen 22aktyna gamma-1	Połączenia funkcjonalne w sieci językowej	Mekki Y i wsp., 2022 [50]
AXDND1	1q25.2	Aksonemalna domena dyneiny zawierająca łańcuch lekki 1	Jąkanie	Shaw DM i wsp., 2021 [53]
CACNA1C	12p13.33	Podjednostka 1 C zależnego od napięcia kanału wapniowego	Krótkotrwała pamięć werbalna	Gialluisi A i wsp., 2019 [96]
CALN1	7q11.22	calneuron 1	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2021 [52]
ETF1	5q31.2	Eukariotyczny czynnik 1 terminujący translację	Wyniki testu słownego	Greenwood TA i wsp., 2019 [97]
FOXO3	6q21	forkhead box O3	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]
LINC01435	10q25.1	Długi międzygenowy niekodujący RNA 1435	Ocena poznawcza języka	Homann J i wsp., 2022 [58]
LINC02404	12q21.33	Długi międzygenowy niekodujący RNA 2404	Jąkanie	Shaw DM i wsp., 2021 [53]
LPP	3q28	Zawierający domenę LIM preferowany partner translokacyjny w tłuszczaku	Pamięć słowna	Arpawong TE i wsp., 2017 [98]
MAGI2	7q21.11	Zasocjowana z błoną kinaza guanylowa, zawierająca domenę WW i PDZ 2	Zdolność czytania	Davis OS i wsp., 2014 [56]
MIR124-2HG	8q12.3	MIR124-2 host gene	Pamięć słowna	Debette S i wsp., 2014 [100]
PHACTR3	20q13.32	Regulator fosfatazy i aktyny 3	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]
SGCZ	8p22	Sarkoglikan zeta	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]
TCF20	22q13.2	Czynnik transkrypcyjny 20	Umiejętności językowe	Homann J i wsp., 2022 [58]
LCORL	4p15.31	Korepresor receptora jądrowego zależny od ligandu	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]

NEGR1	1p31.1	Regulator wzrostu neuronów 1	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]
SEPTIN3	22q13.2	Septyna 3	Rozumowanie słowno-numeryczne	de la Fuente J i wsp., 2020 [52]
ARL14EP-DT	11p14.1	Transkrypt rozbieżny ARL14EP	Dysleksja	Doust C i wsp., 2022 [54]
ITIH1	3p21.1	Inhibitor inter-alfa-trypsyny łańcuch ciężki H1	Uczenie się językowe	Lahti J i wsp., 2022 [59]
GLI3	7p14.1	Białko palca cynkowego GLI3	Funkcje językowe u osób starszych	Deters KD i wsp., 2017 [57]

2.1. Pamięć słowna

Pamięć słowna obejmuje kodowanie, przechowywanie oraz odzyskiwanie materiału słownego, włączając w to natychmiastowe bądź odroczone przypominanie. Przegląd literatury ujawnił trzy geny dzielące potencjalnie wspólne podłoże schizofrenii oraz pamięci słownej. Badanie Gialluisiego i wsp. [96] obejmowało analizę GWAS populacji dzieci z rozwojową dysleksją (*Developmental Dyslexia* – DD) i wskazało dwa potencjalne geny kandydujące: *MIR924HG* i *NKAIN3*; dla polimorfizmu (SNP) *CACNA1C*, rs11062222 nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej p właściwego dla badań GWAS ($p > 10^{-6}$). Dalsze dwa badania oceniały asocjację genetyczną zależnej od wieku deterioracji pamięci słownej w populacji starszych dorosłych.

W pracy Arpawong i wsp. [98] istotność całogenomową potwierdzono dla asocjacji polimorfizmów genów *TOMM40* i *APOE* oraz testowania opóźnionego przypominania słownego. Inny polimorfizm genu *APOE* został zidentyfikowany przez Dabette i wsp. jako asocjujący ze zdolnością do odroczonego przypominania [100]. Podsumowując, polimorfizmy (SNP) zidentyfikowane w kohortach pacjentów ze schizofrenią nie przekroczyły progu istotności dla badań GWAS.

2.2. Werbalne rozumowanie numeryczne

Werbalne rozumowanie numeryczne (VNR) zostało ostatnio wskazane jako silnie związane z podłożem genetycznym schizofrenii. Łączna analiza przeprowadzona przez Smeland i wsp. [51] (2017) wskazała na dwa loci łączące się z VNR i schizofrenią: *TCF20* (22q13.2) i *SLC39A8* (4q24).

Poza tym w analizie przeprowadzonej przez de la Fuente i wsp. [52] (2021) zidentyfikowano 7 loci związanych zarówno ze schizofrenią, jak i VNR: *LCORL* (4p15.31), *NEGR1* (1p31.1), *CALN1* (7q11.22), *FOXO3* (6q21), *PHACTR3* (20q13.22) i *SGCZ* (8p22), *SEPTIN3* (22q13.2), wszystkie SNP spełniały próg istotności GWAS ($p < 10^{-8}$).

2.3. Jąkanie

Znaleźliśmy jedną analizę GWAS autorstwa Shawa i wsp. [53] (2021) wykazującą potencjalne wspólne dowody genetyczne na schizofrenię i jąkanie, z dwoma loci: *AXDND1* (1q25.2) i *LINC02404* (12q21.33). Drugi z nich osiągnął próg istotności GWAS przy rs115024493.

2.4. Dysleksja

Dysleksja to powszechne zaburzenie neurorozwojowe objawiające się zaburzeniami w nauce czytania i pisania. W dwóch niezależnych badaniach GWAS [54, 55] stwierdzono trzy geny istotne dla dysleksji i schizofrenii: *EPHA4*, *ARL14EP-DT*, *HTT*. W tym polimorfizm *ARL14EP-DT* (11p14.1) osiągnął próg istotności w badaniu na populacji 51 800 osób z dysleksją i na ponadmilionowej grupie kontrolnej [54].

2.5. Inne odkrycia

Gen *ACTGIP22* zidentyfikowany w schizofrenii został powiązany z funkcjonalną rozłącznością obszarów mózgu ważnych dla języka w badaniu Mekki i wsp. [50]. Dwa inne geny łączyły się z umiejętnością czytania u dzieci (*MAGI2*) [56], a dwa (*TCF20*, *GLI3*) ze zdolnością językową u osób z chorobą Alzheimera [57, 58]. W tym *GLI3* SNP (rs3801203) osiągnął próg istotności dla GWAS. Asocjacje z werbalnym uczeniem się ustalono w badaniu Lahtiego i wsp. [59], gdzie zidentyfikowano dwa geny, które wcześniej uznano za istotne dla schizofrenii (*ITIH1*, *PRKAG2*). W wypadku *ITIH1* (3p21.1) trzy SNP osiągnęły istotność statystyczną GWAS (rs2239551, rs2286798, rs678).

Analiza szlaków biologicznych powiązanych z genami za pomocą *Database for Annotation, Visualisation, and Integrated Discovery Classification System* (DAVID 6.8) [36] ujawniła zaangażowanie znaczących genów w dwóch kategoriach o potencjalnym wpływie na ośrodkowy układ nerwowy: odpowiedź na czynniki wzrostu nerwów i homeostazę komórkową (szczegóły patrz dane uzupełniające: DAVID).

3. Dyskusja

Pomimo silnych sugestii dotyczących genetycznego podłoża zdolności językowych u ludzi obecne dowody wynikające z badań GWAS nie wykazały wyraźnej architektury genetycznej języka. Z przeprowadzonej przez nas analizy literatury przedmiotu wynika, że językowe podłoże schizofrenii wydaje się złożone i poligeniczne. Spośród 14 zidentyfikowanych genów 10 koduje białka, które mogą być funkcjonalnie sklasyfikowane jako: białka sygnalizacji wapniowej (*CACNA1C*, *CALN1*), czynniki transkrypcyjne (*ETF1*, *FOXO3*, *TCF20*) i cząsteczki adhezji cytoskielet-komórka (*AXDND1*, *LPP*, *SGCZ*, *PHACTR3* i *MAGI2*). Zaangażowanie właśnie tych trzech grup białek sugeruje, że wspólnym mianownikiem zaburzeń językowych w schizofrenii może być upośledzenie plastyczności synaptycznej i tworzenia sieci neuronowych.

3.1. Czynniki transkrypcyjne i język

Rolę czynników transkrypcyjnych w zaburzeniach językowych odgrywa rodzina białek *forkhead box/winged-helix* (FOX) [60]. Rodzina białek FOX zawiera wysoce konserwatywną domenę wiążącą DNA (domena *forkhead*), dzięki czemu bierze udział w procesach różnicowania komórek, ekspresji genów i koordynacji metabolicznej [60]. W genomie człowieka sklasyfikowano 17 klas białek lisa (lis: A do Q), które zazwyczaj zlokalizowane są w centromerowych i telomerowych częściach chromosomów [61].

Do dziś głównym genem kandydującym dla umiejętności i zaburzeń językowych jest *FOXP2*. Czynn timeranskrypcyjny *FOXP2* oddziałuje z wieloma promotorami genów, w tym *CNTNAP2* lub *DISC1*. Został powiązany z rozwojową apraksją mowy (DAS) i zaburzeniami mowy i języka (*SPCHI*) [62], ponadto polimorfizm rs10447760 SNP powiązany w badaniach genetycznych populacji chińskiej ze schizofrenią [63]. Dlatego w ujęciu ewolucyjnym sugeruje się, że to zmiana ekspresji *FOXP2* mogła spowodować skokowy rozwój złożoności języka. Jednak nie znaleźliśmy bezpośrednich dowodów w badaniach GWAS na związek *FOXP2* ze schizofrenią.

Kolejnym istotnym genem jest *FOXO3*. Wydaje się, że w schizofrenii to właśnie mutacja tego genu powoduje zaburzenie w szlaku białek z rodziny *forkhead box*. Gen *FOXO3* koduje czynnik transkrypcyjny Fox-O3, który występuje powszechnie i jest związany z procesami starzenia [64]. Ze względu na swoją budowę bierze on udział w reakcji komórki na stres oksydacyjny, apoptozie, regulacji cyklu komórkowego, a także w reakcji na insulinę i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*IGF-1*). Badania na komórkach *PC12* (pochodzących z guza chromochłonnego) wykazały wpływ leczenia klozapiną na stan fosorylacji białek Fox-O3 i potencjalną protekcyjną reakcję na stres spowodowany kortykosteroidami [65]. Stąd atypowe działanie neuroleptyczne może promować mechanizmy obronne w komórkach nerwowych przez hamowanie wpływu na starzenie się i stres. Kolejna analiza łączy *FOXO3* z objętością mózgu. Badanie przeprowadzone przez Smelanda i wsp. [66] na dużej grupie pacjentów ($n = 82\ 315$) zidentyfikowało polimorfizm w obrębie *FOXO3* (rs10457180) powiązany z mniejszą objętością mózgu. Wskazuje to na podobny proces jak w wypadku chorób otępiennych, które prowadzą do systematycznego zmniejszania się objętości mózgu. Niedawno stwierdzono, że wśród pacjentów ze schizofrenią ekspresja mRNA Fox-O3 jest zmieniona i ma związek z leczeniem olanzapiną [67].

Następnym genem stwierdzonym w badaniach GWAS dotyczących schizofrenii był *FOXP1*, zaangażowany w rozwój mózgu [68]. *FOXP1* koduje czynnik transkrypcyjny białka 1 forkhead box. Mutacje w tym genie uznano za przyczynę zespołu *FOXP1* (*FOXP1S*) powiązanego z niepełnosprawnością intelektualną i opóźnieniem językowym w połączeniu ze spektrum autyzmu [68].

Wyżej wymienione dowody sugerują upośledzenie molekularnych mechanizmów naprawy DNA, może to mieć związek z procesami starzenia się mózgu [69].

3.2. Sygnalizacja jonów wapniowych i język

Przyjmuje się, że rola jonów wapnia może być kluczowa dla ośrodkowego układu nerwowego. Są one zaangażowane w działanie receptorów sprzężonych z białkiem G (*GPCR*), będących częstym celem terapeutycznym w schizofrenii [70]. Sygnalizacja wapniowa zapewnia również równowagę pobudzająco-hamującą w sieciach neuronalnych dzięki interakcji w układzie GABA/glutaminian i generowaniu odpowiedniego rytmu oscylacyjnego [71]. Przedstawiamy tutaj dwa potencjalne geny kodujące białka związane z wapniem odgrywające istotną rolę zarówno w schizofrenii, jak i języku.

Pierwszy gen – *CACNA1C*, kodujący podjednostkę alfa1 kanału wapniowego bramkowanego napięciem (Cav1.2), został uznany w GWAS za związany ze schizofrenią, a także dużymi zaburzeniami depresyjnymi i autyzmem [72].

Podjednostka ta tworzy por, przez który wapń napływa do komórki i inicjuje dalsze kaskady sygnalizacyjne regulujące ekspresję genów – uczestniczą w nich białko wiążące element odpowiedzi cAMP (CREB) oraz kinaza białkowa zależna od Ca^{2+} /kalmoduliny (CaMKII). Uważa się, że ten szlak jest niezbędny dla utrzymania mechanizmów długoterminowej plastyczności neuronów. W niedawnym badaniu Rodana i wsp. [73] odkryto wariant *CACNA1C*, który determinuje fenotyp opóźnienia neurorozwojowego z obecnością zaburzeń ekspresji mowy. Dlatego też zaburzenie mowy i języka wydaje się cechą zależną od globalnego zaburzenia w rozwoju mózgu, wpływającego na zdolności motoryczne, epileptogenezę i cechy autyzmu. Szerszy obraz kliniczny zespołu genetycznego wywodzącego się z mutacji *CACNA1C* jest definiowany jako autosomalny dominujący zespół Timothy’ego, charakteryzujący się wydłużeniem odstępu QT z następczymi zaburzeniami rytmu serca, syndaktylią i cechami dysmorfii twarzy [74].

Drugie gen – *CALN1*, zlokalizowany w 7q11.22, ulega szerokiej ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym, a jego produkt, białko kalneuron 1, bierze udział w procesach uczenia się [75]. Szczegółowa molekularna rola kalneuronu 1 nie została w pełni poznana. Może on regulować transport pęcherzykowy w ramach Sieci trans aparatu Golgiego [76].

3.3. Adhezja komórek nerwowych i język

Zidentyfikowaliśmy pięć genów obecnych zarówno w schizofrenii, jak i w zaburzeniach językowych, które można zbiorczo sklasyfikować jako odpowiedzialne za adhezję komórkową i cytoszkielet komórki. Zaangażowanie tej grupy genów sugeruje wspólne podłoże oparte na wewnątrz – i międzykomórkowych mechanizmach kształtowania połączeń synaptycznych oraz plastyczności w sieciach neuronowych. Kluczową rolę w zaburzeniu tych mechanizmów komórkowych odgrywa białko *DISC1* występujące w rzadkich przypadkach dziedzicznych chorób psychicznych [77]. Białko *Disc1* służy jako węzeł metaboliczny, integrujący sygnalizację błony komórkowej, wtórne przekazywanie i cytoszkielet w procesach migracji neuronów i neurogenezy (szczególnie w rozwoju embrionalnym) oraz plastyczności synaptycznej (także w wieku dorosłym). Sugeruje się, że mutacja genu *DISC1* powoduje zaburzenie sygnalizacji cAMP

i zwiększoną aktywność fosfodiesterazy 4 [78], upośledzenie rozgałęzień neuronalnych w wyniku interakcji kompleksu motorycznego dyneiny [79] oraz agregację multimerów białka Disc1 pomiędzy komórkami nerwowymi [77], co skutkuje pojawieniem się objawów psychiatrycznych.

Podobne powiązanie z cytoszkieletem obserwuje się dla wskazanych w przeglądzie genów *AXDND1* i *SGCZ*, kodujących domenę łańcucha lekkiego aksonemalnej dyneiny i zeta-sarkoglikanu. Niedawno uznano, że *AXDND1* ma kluczowe znaczenie dla ruchliwości cytoszkieletu w plemnikach [80], a mRNA genu *AXDND1* ulega ekspresji również w mózgu [81]. Jednak przypuszczalna rola w cytoszkielecie neuronów nie została potwierdzona. W wypadku zeta-sarkoglikanu cząsteczka ta uczestniczy w kompleksie związanym z dystrofina, klinicznie łączącym się z dystrofiami mięśniowymi [82].

Inny wspomniany gen, *PHACTR3*, odgrywa podobne role komórkowe i został powiązany z funkcjonowaniem ośrodkowego układu nerwowego, w tym ze strukturą kory przedczołowej [83]. Cząsteczki fosfatazy białkowej i regulatora aktyny 3 (*phactr*) mają wspólną unikalną strukturę zawierającą dwa motywy: białko wiążące aktynę G i domenę wiążącą fosfatę [84]; w wypadku *phactr3* (skapniny) badania na modelach zwierzęcych potwierdzają jej wpływ na długość aksonów i dendrytów [84]. Wpływ skapiny na morfogenezę komórek nerwowych może być związany z jej silną aktywnością w pobliżu błony komórkowej [85]. Aktywność błony komórkowej łączy się również z produktem genu *MAGI2* (kinaza guanylanowa związana z błoną), zaangażowanym w synaptyczny transport receptorów AMPA (*AMPA*) i powiązanym ostatnio z zaburzeniami neurorozwojowymi i padaczką [86].

Podsumowując, wskazane geny biorą udział w neurorozwoju, kształtowaniu komórek, połączeń międzykomórkowych oraz migracji. Ich potencjalny wpływ na przetwarzanie mowy i języka można wyjaśnić globalnym upośledzeniem kształtowania sieci neuronalnej na poziomie międzypółkulowym, organizacją ośrodków językowych w mózgu, a także lokalnymi zmianami anatomicznymi spowodowanymi upośledzoną łącznością [87].

4. Podsumowanie poprzednich wyników badań GWAS i ostatnich wyników mapowania genomu w kontekście języka

Najnowsze wyniki Trubetskoya i wsp. [3] mocno podkreślają rolę pre – i postsynaptycznych szlaków molekularnych, zidentyfikowanych wcześniej jako powszechne w zaburzeniach neurorozwojowych, w tym ze spektrum autyzmu (ASD) [88]. Szlaki te obejmują równowagę pobudzająco-hamującą w sieciach neuronalnych. Badania genetyczne wskazują, że schizofrenia w dużym stopniu pokrywa się z neurorozwojowymi zaburzeniami mowy i autyzmem z powodu upośledzenia układu glutaminergicznego [89].

Powszechnym zjawiskiem łączącym zmiany glutaminianergiczne w neurorozwoju z cechami językowymi są zaburzenia połączeń neuronalnych (konnektomicznych). U pacjentów ze schizofrenią stwierdzono zmienione połączenia funkcjonalne, obejmujące ośrodki językowe w mózgu (np. obszar Broki) i powiązane z deficytami

plastyczności synaptycznej. Cechy te mogą również postępować w miarę pogłębiania się procesu psychopatologicznego [90, 91].

Zaburzenia językowe mogą być zatem konsekwencją nierównowagi GABA-glutaminianu. W związku z tym nadaktywne i podatne na degenerację neurony korowe z jednoczesną niedoczynnością interneuronów GABA prowadzą do zmniejszonej zdolności tworzenia połączeń neuronalnych [92]. Zaburzenia konnektomiczne wydają się wspólnym mechanizmem zaangażowanym w ogólny spadek funkcji poznawczych w schizofrenii. Z tego punktu widzenia objawy językowe odzwierciedlają jedynie zmiany w połączeniach neuronalnych i nie pojawiają się jako izolowana patologia. Badania GWAS wykazują również związek diagnozy schizofrenii z genami głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) i czynnikami immunologicznymi (np. CD4) [3, 4, 93].

Jako jedną z hipotez sugerujących przyczynę objawów negatywnych proponuje się przewlekłe łagodne zapalenie powiązane ze schizofrenią. Metaanaliza przeprowadzona przez Dunleavy'ego i wsp. [94] (2022) sugeruje, że w schizofrenii dochodzi do rozregulowania wydzielania cytokin prozapalnych, co wiąże się z wpływem na spektrum objawów negatywnych. Jeśli chodzi o język, negatywne formalne zaburzenia myślenia (nFTD) mogą być konsekwencją zapalnej neurodegeneracji. Podejście immunologiczne powinno być jednak interpretowane z uwzględnieniem ograniczeń wynikających z wysokiej nierównowagi sprzężeń układu MHC [3]. Ponadto powinno się uwzględnić inne hipotezy, w tym zaburzenia neurotransmisji dopaminowej w korze przedczołowej (PFC) [99].

5. Uwagi końcowe i ograniczenia

Na podstawie analizy dostępnych badań GWAS zaproponowaliśmy kilka uwag dotyczących możliwego biologicznego podłoża zaburzeń językowych w schizofrenii.

Po pierwsze, poligenowa struktura schizofrenii sugeruje, że zaburzenia językowe mogą wynikać z interakcji wielu szlaków molekularnych, a nie z pojedynczego wariantu genetycznego.

Wskazaliśmy kilka kluczowych mechanizmów potencjalnie powiązanych z tymi zaburzeniami: sygnalizację wapniową, morfogenezę i adhezję komórek oraz regulację ekspresji genów (czynniki transkrypcyjne) (rys. 2). Ich wpływ na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego może być istotny, jednak pełne wyjaśnienie tego zjawiska wymaga dalszych badań.

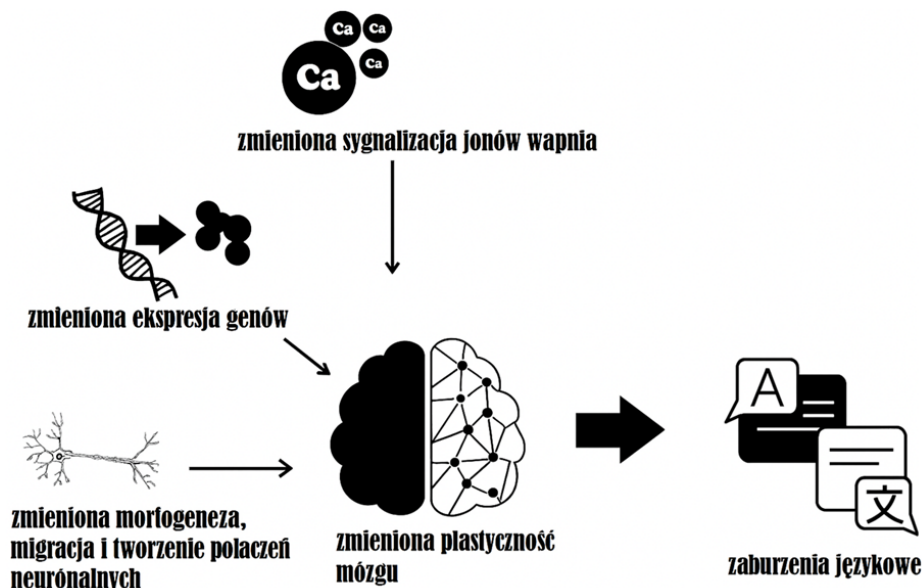
Zniekształcenie plastyczności synaptycznej może odgrywać pewną rolę w zaburzeniach językowych obserwowanych w schizofrenii. Złożoność tego procesu wskazuje wszakże, że językowe objawy choroby mogą wynikać ze współdziałania wielu czynników, zarówno biologicznych, jak i środowiskowych. Warto uwzględnić także inne możliwe wyjaśnienia, obejmujące czynniki psychologiczne i społeczne, które mogą wpływać na rozwój języka i jego zaburzenia w schizofrenii.

Nasze badanie nie jest pozbawione ograniczeń:

- Nie przeprowadziliśmy własnych analiz surowych danych i oparliśmy wniośki wyłącznie na dostępnych wynikach badań GWAS.

- Regiony genów wskazane jako potencjalnie związane z językiem i schizofrenią wymagają dalszych badań, aby potwierdzić ich rzeczywistą rolę.
- Istnieje niedostatek dużych badań genetycznych dotyczących języka, a ograniczona liczba asocjacji przekraczających próg istotności w GWAS zmniejsza ogólną wartość naukową analizy.
- Wyniki GWAS opierają się na korelacjach, co oznacza, że nie przesądzają o związku przyczynowo-skutkowym. Pomimo predyspozycji genetycznych fenotypowe wyrażenie cech językowych w schizofrenii może być kształtowane przez szereg dodatkowych czynników, takich jak środowisko i doświadczenia indywidualne [95].

Podsumowując, analiza genetycznych uwarunkowań zaburzeń językowych w schizofrenii powinna być uzupełniana o perspektywę psychologiczną i społeczną, aby lepiej odzwierciedlała wielowymiarowy charakter choroby.



Rysunek 2. Sugerowany mechanizm zaburzeń językowych w schizofrenii

Piśmiennictwo

1. Kanazawa T, Bousman CA, Liu C, Everall IP. *Schizophrenia genetics in the genome-wide era: a review of Japanese studies*. NPJ Schizophr. 2017; 3(1): 27. Doi: 10.1038/s41537-017-0028-2.
2. Horwitz T, Lam K, Chen Y, Xia Y, Liu C. *A decade in psychiatric GWAS research*. Mol. Psychiatry 2019; 24(3): 378–389. Doi: 10.1038/s41380-018-0055-z.

3. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB i wsp.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia*. Nature 2022; 604(7906): 502–508. Doi: 10.1038/s41586-022-04434-5.
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci*. Nature 2014; 511(7510): 421–427. Doi: 10.1038/nature13595.
5. Bergen SE, Petryshen TL. *Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: Does bigger lead to better results?* Curr. Opin. Psychiatry 2012; 25(2): 76–82. Doi: 10.1097/YCO.0b013e32835035dd.
6. Hugdahl K, Sommer IE. *Auditory verbal hallucinations in schizophrenia from a levels of explanation perspective*. Schizophr. Bull. 2018; 44(2): 234–241. Doi: 10.1093/schbul/sbx142.
7. Oeztuerk OF, Pigioli A, Antonucci LA, Koutsouleris N. *Association between formal thought disorders, neurocognition and functioning in the early stages of psychosis: A systematic review of the last half-century studies*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2022; 272(3): 381–393. Doi: 10.1007/s00406-021-01295-3.
8. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. *The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13(2): 261–276. Doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
9. Liddle PF, Ngan ETC, Caissie SL, Anderson CM, Bates AT, Quedsted DJ i wsp. *Thought and Language Index: An instrument for assessing thought and language in schizophrenia*. Br. J. Psychiatry 2002; 181(4): 326–330. Doi: 10.1192/bjp.181.4.326.
10. 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. Doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810320088015.
11. Nordgaard J, Gravesen-Jensen M, Buch-Pedersen M, Parnas J. *Formal thought disorder and self-disorder: An empirical study*. Front. Psychiatry 2021; 12: 640921. Doi: 10.3389/fpsy.2021.640921.
12. Craig TK, Rus-Calafell M, Ward T, Leff JP, Huckvale M, Howarth E i wsp. *AVATAR therapy for auditory verbal hallucinations in people with psychosis: A single-blind, randomised controlled trial*. Lancet Psychiatry 2018; 5(1): 31–40. Doi: 10.1016/S2215-0366(17)30427-3.
13. Hor K, Taylor M. *Review: Suicide and schizophrenia: A systematic review of rates and risk factors*. J. Psychopharmacol. 2010; 24(4_suppl): 81–90. Doi: 10.1177/1359786810385490.
14. Crow TJ. *Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: A resolution of the central paradox in the origin of the species*. Brain Res. Brain Res. Rev. 2000; 31(2–3): 118–129. Doi: 10.1016/S0165-0173(99)00029-6.
15. Crow TJ. *Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language?* Schizophr. Res. 1997; 28(2–3): 127–141. Doi: 10.1016/S0920-9964(97)00110-2.
16. Enard W. *The molecular basis of human brain evolution*. Curr. Biol. 2016; 26(20): R1109–R1117. Doi: 10.1016/j.cub.2016.09.030.
17. Mozzi A, Forni D, Clerici M, Pozzoli U, Mascheretti S, Guerini FR i wsp. *The evolutionary history of genes involved in spoken and written language: Beyond FOXP2*. Sci. Rep. 2016; 6: 22157. Doi: 10.1038/srep22157.
18. Konopka G, Roberts TF. *Insights into the neural and genetic basis of vocal communication*. Cell 2016; 164(6): 1269–1276. Doi: 10.1016/j.cell.2016.02.039.
19. Voppel AE, Boer de JN, Brederoo SG, Schnack HG, Sommer I. *Quantified language connectedness in schizophrenia-spectrum disorders*. Psychiatry Res. 2021; 304: 114130. Doi: 10.1016/j.psychres.2021.114130.

20. Liemburg EJ, Vercammen A, Ter Horst GJ, Curcic-Blake B, Knegtering H, Aleman A. *Abnormal connectivity between attentional, language and auditory networks in schizophrenia*. Schizophr. Res. 2012; 135(1–3): 15–22. Doi: 10.1016/j.schres.2011.12.003.
21. Li J, Meltzer HY. *A genetic locus in 7p12.2 associated with treatment resistant schizophrenia*. Schizophr. Res. 2014; 159(2–3): 333–339. Doi: 10.1016/j.schres.2014.08.018.
22. Liou YJ, Wang HH, Lee MTM, Wang SC, Chiang HL, Chen CC i wsp. *Genome-wide association study of treatment refractory schizophrenia in Han Chinese*. PLoS One 2012; 7(3): e33598. Doi: 10.1371/journal.pone.0033598.
23. Bi X, Feng L, Wang S, Lin Z, Li T, Zhao B i wsp. *Common genetic variants have associations with human cortical brain regions and risk of schizophrenia*. Genet. Epidemiol. 2019; 43(5): 548–558. Doi: 10.1002/gepi.22203.
24. Luo Q, Chen Q, Wang W, Desrivières S, Burke Quinlan E, Jia T i wsp.; IMAGEN consortium. *Association of a schizophrenia-risk nonsynonymous variant with putamen volume in adolescents: A voxelwise and genome-wide association study*. JAMA Psychiatry 2019; 76(4): 435–445. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4126.
25. Nakahara S, Turner JA, Calhoun VD, Lim KO, Mueller B, Bustillo JR i wsp. *Dentate gyrus volume deficit in schizophrenia*. Psychol. Med. 2020; 50(8): 1267–1277. Doi: 10.1017/S0033291719001144.
26. Wolthuisen RPF, Hass J, Walton E, Turner JA, Rössner V, Sponheim SR i wsp. *Genetic underpinnings of left superior temporal gyrus thickness in patients with schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2015; 1–11. Online ahead of print.
27. Bakken TE, Bloss CS, Roddey JC, Joyner AH, Rimol LM, Djurovic S i wsp. *Association of genetic variants on 15q12 with cortical thickness and cognition in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68(8): 781–790. Doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.81.
28. Hass J, Walton E, Kirsten H, Liu J, Priebe L, Wolf C i wsp. *A genome-wide association study suggests novel loci associated with a schizophrenia-related brain-based phenotype*. PLoS One 2013; 8(6): e64872. Doi: 10.1371/journal.pone.0064872.
29. Wang KS, Liu X, Zhang Q, Aragam N, Pan Y. *Genome-wide association analysis of age at onset in schizophrenia in a European-American sample*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2011; 156B(6): 671–680. Doi: 10.1002/ajmg.b.31209.
30. Lam M, Hill WD, Trampush JW, Yu J, Knowles E, Davies G i wsp. *Pleiotropic meta-analysis of cognition, education, and schizophrenia differentiates roles of early neurodevelopmental and adult synaptic pathways*. Am. J. Hum. Genet. 2019; 105(2): 334–350. Doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.012.
31. McClay JL, Adkins DE, Aberg K, Bukszár J, Khachane AN, Keefe RSE i wsp. *Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia*. Neuropsychopharmacology 2011; 36(3): 616–626. Doi: 10.1038/npp.2010.193.
32. Konte B, Leicht G, Giegling I, Pogarell O, Karch S, Hartmann AM i wsp. *A genome-wide association study of early gamma-band response in a schizophrenia case-control sample*. World J. Biol. Psychiatry 2018; 19(8): 602–609. Doi: 10.1080/15622975.2017.1366054.
33. Fanous AH, Zhou B, Aggen SH, Bergen SE, Amdur RL, Duan J i wsp.; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. *Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: Polygenic effect on disorganized symptoms*. Am. J. Psychiatry 2012; 169(12): 1309–1317. Doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12020218.
34. Shin W, Kweon H, Kang R, Kim D, Kim K, Kang M i wsp. *Scn2a haploinsufficiency in mice suppresses hippocampal neuronal excitability, excitatory synaptic drive, and long-term poten-*

- tiation, and spatial learning and memory*. Front. Mol. Neurosci. 2019; 12: 145. Doi: 10.3389/fnmol.2019.00145.
35. Wang KS, Zhang Q, Liu X, Wu L, Zeng M. *PKNOX2 is associated with formal thought disorder in schizophrenia: A meta-analysis of two genome-wide association studies*. J. Mol. Neurosci. 2012; 48(1): 265–272. Doi: 10.1007/s12031-012-9787-4.
 36. Sherman BT, Hao M, Qiu J, Jiao X, Baseler MW, Lane HC i wsp. *DAVID: A web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)*. Nucleic Acids Res. 2022; 50(W1): W216–W221. Doi: 10.1093/nar/gkac194.
 37. Davies G, Lam M, Harris SE, Trampush JW, Luciano M, Hill WD i wsp. *Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function*. Nat. Commun. 2018; 9(1): 2098. Doi: 10.1038/s41467-018-04362-x.
 38. Hill WD, Marioni RE, Maghzian O, Ritchie SJ, Hagenaars SP, McIntosh AM i wsp. *A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence*. Mol. Psychiatry. 2019; 24(2): 169–181. Doi: 10.1038/s41380-017-0001-5.
 39. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghzian O, Zacher M i wsp. *Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals*. Nat. Genet. 2018; 50(8): 1112–1121. Doi: 10.1038/s41588-018-0147-3.
 40. Savage JE, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, Bryois J, Leeuw de CA i wsp. *Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence*. Nat. Genet. 2018; 50(7): 912–919. Doi: 10.1038/s41588-018-0152-6.
 41. Okbay A, Wu Y, Wang N, Jayashankar H, Bennett M, Nehzati SM i wsp. *Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals*. Nat. Genet. 2022; 54(4): 437–449. Doi: 10.1038/s41588-022-01016-z.
 42. Demange PA, Malanchini M, Mallard TT, Biroli P, Cox SR, Grotzinger AD i wsp. *Investigating the genetic architecture of noncognitive skills using GWAS-by-subtraction*. Nat. Genet. 2021; 53(1): 35–44. Doi: 10.1038/s41588-020-00754-2.
 43. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, Gazal S, Burch K, Freund MK i wsp. *Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power*. Am. J. Hum. Genet. 2019; 104(1): 65–75. Doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
 44. Smith SM, Douaud G, Chen W, Hanayik T, Alfaro-Almagro F, Sharp K i wsp. *An expanded set of genome-wide association studies of brain imaging phenotypes in UK Biobank*. Nat. Neurosci. 2021; 24(5): 737–745. Doi: 10.1038/s41593-021-00826-4.
 45. Elvsåshagen T, Shadrin A, Frei O, Meer van der D, Bahrami S, Kumar VJ i wsp. *The genetic architecture of the human thalamus and its overlap with ten common brain disorders*. Nat. Commun. 2021; 12(1): 2909. Doi: 10.1038/s41467-021-23175-z.
 46. Satizabal CL, Adams HHH, Hibar DP, White CC, Knol MJ, Stein JL i wsp. *Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals*. Nat. Genet. 2019; 51(11): 1624–1636. Doi: 10.1038/s41588-019-0511-y.
 47. Meer van der D, Frei O, Kaufmann T, Shadrin AA, Devor A, Smeland OB i wsp. *Understanding the genetic determinants of the brain with MOSTest*. Nat. Commun. 2020; 11(1): 3512. Doi: 10.1038/s41467-020-17368-1.
 48. Shadrin AA, Kaufmann T, Meer van der D, Palmer CE, Makowski C, Loughnan R i wsp. *Vertex-wise multivariate genome-wide association study identifies 780 unique genetic loci associated with cortical morphology*. Neuroimage 2021; 244: 118603. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118603.

49. Potkin SG, Turner JA, Guffanti G, Lakatos A, Fallon JH, Nguyen DD i wsp.; FBIRN. *A genome-wide association study of schizophrenia using brain activation as a quantitative phenotype*. Schizophr. Bull. 2009; 35(1): 96–108. Doi: 10.1093/schbul/sbn155.
50. Mekki Y, Guillemot V, Lemaître H, Carrión-Castillo A, Forkel S, Frouin V i wsp. *The genetic architecture of language functional connectivity*. Neuroimage 2022; 249: 118795. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118795.
51. Smeland OB, Frei O, Kauppi K, Hill WD, Li W, Wang Y i wsp.; NeuroCHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) Cognitive Working Group. *Identification of genetic loci jointly influencing schizophrenia risk and the cognitive traits of verbal-numerical reasoning, reaction time, and general cognitive function*. JAMA Psychiatry 2017; 74(10): 1065–1075. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1986.
52. Fuente de la J, Davies G, Grotzinger AD, Tucker-Drob EM, Deary IJ. *A general dimension of genetic sharing across diverse cognitive traits inferred from molecular data*. Nat. Hum. Behav. 2021; 5(1): 49–58. Doi: 10.1038/s41562-020-00936-2.
53. Shaw DM, Polikowsky HP, Pruett DG, Chen HH, Petty LE, Viljoen KZ i wsp. *Phenome risk classification enables phenotypic imputation and gene discovery in developmental stuttering*. Am. J. Hum. Genet. 2021; 108(12): 2271–2283. Doi: 10.1016/j.ajhg.2021.11.004.
54. Doust C, Fontanillas P, Eising E, Gordon SD, Wang Z, Alagöz G i wsp.; 23andMe Research Team; Quantitative Trait Working Group of the GenLang Consortium. *Discovery of 42 genome-wide significant loci associated with dyslexia*. Nat. Genet. 2022; 54(11): 1621–1629. Doi: 10.1038/s41588-022-01192-y.
55. Gialluisi A, Newbury DF, Wilcutt EG, Olson RK, DeFries JC, Brandler WM i wsp. *Genome-wide screening for DNA variants associated with reading and language traits*. Genes Brain Behav. 2014; 13(7): 686–701. Doi: 10.1111/gbb.12158.
56. Davis OSP, Band G, Pirinen M, Haworth CMA, Meaburn EL, Kovas Y i wsp. *The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component*. Nat. Commun. 2014; 5(1): 4204. Doi: 10.1038/ncomms5204.
57. Deters KD, Nho K, Risacher SL, Kim S, Ramanan VK, Crane PK i wsp.; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. *Genome-wide association study of language performance in Alzheimer’s disease*. Brain Lang. 2017; 172: 22–29. Doi: 10.1016/j.bandl.2017.04.008.
58. Homann J, Osburg T, Ohlei O, Dobricic V, Deecke L, Bos I i wsp. *Genome-wide association study of Alzheimer’s disease brain imaging biomarkers and neuropsychological phenotypes in the European medical information framework for Alzheimer’s disease multimodal biomarker discovery dataset*. Front. Aging Neurosci. 2022; 14: 840651. Doi: 10.3389/fnagi.2022.840651.
59. Lahti J, Tuominen S, Yang Q, Pergola G, Ahmad S, Amin N i wsp. *Genome-wide meta-analyses reveal novel loci for verbal short-term memory and learning*. Mol. Psychiatry. 2022; 27(11): 4419–4431. Doi: 10.1038/s41380-022-01710-8.
60. Hoed den J, Devaraju K, Fisher SE. *Molecular networks of the FOXP2 transcription factor in the brain*. EMBO Rep. 2021; 22(8): e52803. Doi: 10.15252/embr.202152803.
61. Lehmann OJ, Sowden JC, Carlsson P, Jordan T, Bhattacharya SS. *Fox’s in development and disease*. Trends Genet. 2003; 19(6): 339–344. Doi: 10.1016/S0168-9525(03)00111-2.
62. Akter M, Khan SF, Sajib AA, Rima FS. *A comprehensive in silico analysis of the deleterious nonsynonymous SNPs of human FOXP2 protein*. PLoS One 2022; 17(8): e0272625. Doi: 10.1371/journal.pone.0272625.
63. Li T, Zeng Z, Zhao Q, Wang T, Huang K, Li J i wsp. *FoxP2 is significantly associated with schizophrenia and major depression in the Chinese Han population*. World J. Biol. Psychiatry 2013; 14(2): 146–150. Doi: 10.3109/15622975.2011.615860.

64. Morris BJ, Willcox DC, Donlon TA, Willcox BJ. *FOXO3 – A major gene for human longevity*. Gerontology 2015; 61(6): 515. Doi: 10.1159/000375235.
65. Zeng Z, Wang X, Bhardwaj SK, Zhou X, Little PJ, Quirion R i wsp. *The atypical antipsychotic agent, clozapine, protects against corticosterone-induced death of PC12 cells by regulating the Akt/FoxO3a signaling pathway*. Mol. Neurobiol. 2017; 54(5): 3395–3406. Doi: 10.1007/s12035-016-9904-4.
66. Smeland OB, Wang Y, Frei O, Li W, Hibar DP, Franke B i wsp. *Genetic overlap between schizophrenia and volumes of hippocampus, putamen, and intracranial volume indicates shared molecular genetic mechanisms*. Schizophr. Bull. 2018; 44(4): 854–864. Doi: 10.1093/schbul/sbx148.
67. Gu S, Cui F, Yin J, Fang C, Liu L. *Altered mRNA expression levels of autophagy – and apoptosis-related genes in the FOXO pathway in schizophrenia patients treated with olanzapine*. Neurosci. Lett. 2021; 746: 135669. Doi: 10.1016/j.neulet.2021.135669.
68. Lozano R, Gbekie C, Siper PM, Srivastava S, Saland JM, Sethuram S i wsp. *FOXP1 syndrome: A review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring*. J. Neurodev. Disord. 2021; 13(1): 18. Doi: 10.1186/s11689-021-09358-1.
69. Papanastasiou E, Gaughran F, Smith S. *Schizophrenia as segmental progeria*. J. R. Soc. Med. 2011; 104(11): 475–484. Doi: 10.1258/jrsm.2011.110051.
70. Boczek T, Mackiewicz J, Sobolczyk M, Wawrzyniak J, Lisek M, Ferenc B i wsp. *The role of G Protein-Coupled Receptors (GPCRs) and calcium signaling in schizophrenia. Focus on GPCRs activated by neurotransmitters and chemokines*. Cells 2021; 10(5): 1228. Doi: 10.3390/cells10051228.
71. Berridge MJ. *Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia*. Prion 2013; 7(1): 2–13. Doi: 10.4161/pri.21767.
72. Moon AL, Haan N, Wilkinson LS, Thomas KL, Hall J. *CACNA1C: Association with psychiatric disorders, behavior, and neurogenesis*. Schizophr. Bull. 2018; 44(5): 958–965. Doi: 10.1093/schbul/sby096.
73. Rodan LH, Spillmann RC, Kurata HT, Lamothe SM, Maghera J, Jamra RA i wsp. *Phenotypic expansion of CACNA1C-associated disorders to include isolated neurological manifestations*. Genet. Med. 2021; 23(10): 1922–1932. Doi: 10.1038/s41436-021-01232-8.
74. Baurand A, Falcon-Eicher S, Laurent G, Villain E, Bonnet C, Thauvin-Robinet C i wsp. *Incomplete Timothy syndrome secondary to a mosaic mutation of the CACNA1C gene diagnosed using next-generation sequencing*. Am. J. Med. Genet. A. 2017; 173(2): 531–536. Doi: 10.1002/ajmg.a.38045.
75. Wu YQ, Lin X, Liu CM, Jamrich M, Shaffer LG. *Identification of a human brain-specific gene, calneuron 1, a new member of the calmodulin superfamily*. Mol. Genet. Metab. 2001; 72(4): 343–350. Doi: 10.1006/mgme.2001.3160.
76. McCue HV, Haynes LP, Burgoyne RD. *The diversity of calcium sensor proteins in the regulation of neuronal function*. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010; 2(8): a004085. Doi: 10.1101/cshperspect.a004085.
77. Tropea D, Hardingham N, Millar K, Fox K. *Mechanisms underlying the role of DISC1 in synaptic plasticity*. J. Physiol. 2018; 596(14): 2747–2771. Doi: 10.1113/JP274330.
78. Millar JK, Pickard BS, Mackie S, James R, Christie S, Buchanan SR i wsp. *DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling*. Science 2005; 310(5751): 1187–1191. Doi: 10.1126/science.1112915.
79. Kamiya A, Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, Ozeki Y i wsp. *A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development*. Nat. Cell Biol. 2005; 7(12): 1167–1178. Doi: 10.1038/ncb1328.

80. Ma Q, Cao C, Zhuang C, Luo X, Li X, Wan H i wsp. *AXDND1, a novel testis-enriched gene, is required for spermiogenesis and male fertility*. Cell Death Discov. 2021; 7: 348. Doi: 10.1038/s41420-021-00738-z.
81. Hiradate Y, Harima R, Yanai R, Hara K, Nagasawa K, Osada M i wsp. *Loss of Axdnd1 causes sterility due to impaired spermatid differentiation in mice*. Reprod. Med. Biol. 2022; 21(1): e12452. Doi: 10.1002/rmb2.12452.
82. Waite AJ, Carlisle FA, Chan YM, Blake DJ. *Myoclonus dystonia and muscular dystrophy: ϵ -sarcoglycan is part of the dystrophin-associated protein complex in brain*. Mov. Disord. 2016; 31(11): 1694–1703. Doi: 10.1002/mds.26738.
83. Schneider E, El Hajj N, Müller F, Navarro B, Haaf T. *Epigenetic dysregulation in the pre-frontal cortex of suicide completers*. Cytogenet. Genome Res. 2015; 146(1): 19–27. Doi: 10.1159/000435778.
84. Miyata T, Kikuchi K, Ihara D, Kaito M, Ishibashi Y, Hakamata T i wsp. *Neuron-enriched phosphatase and actin regulator 3 (Phactr3)/ nuclear scaffold-associated PPI-inhibiting protein (Scapinin) regulates dendritic morphology via its protein phosphatase 1-binding domain*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2020; 528(2): 322–329. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.006.
85. Itoh A, Uchiyama A, Taniguchi S, Sagara J. *Phactr3/scapinin, a member of protein phosphatase 1 and actin regulator (phactr) family, interacts with the plasma membrane via basic and hydrophobic residues in the N-terminus*. PLoS One 2014; 9(11): e113289. Doi: 10.1371/journal.pone.0113289.
86. Heyne HO, Artomov M, Battke F, Bianchini C, Smith DR, Liebmann N i wsp. *Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy*. Genet. Med. 2019; 21(11): 2496–2503. Doi: 10.1038/s41436-019-0531-0.
87. Poeppel D. *The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language*. Curr. Opin. Neurobiol. 2014; 28: 142–149. Doi: 10.1016/j.conb.2014.07.005.
88. Nisar S, Bhat AA, Masoodi T, Hashem S, Akhtar S, Ali TA i wsp. *Genetics of glutamate and its receptors in autism spectrum disorder*. Mol. Psychiatry 2022; 27(5): 2380–2392. Doi: 10.1038/s41380-022-01506-w.
89. Chang X, Zhao W, Kang J, Xiang S, Xie C, Corona-Hernández i wsp. *Language abnormalities in schizophrenia: Binding core symptoms through contemporary empirical evidence*. Schizophrenia (Heidelb.). 2022; 8(1): 95. Doi: 10.1038/s41537-022-00308-x.
90. Benetti S, Pettersson-Yeo W, Allen P, Catani M, Williams S, Barsaglini A i wsp. *Auditory verbal hallucinations and brain dysconnectivity in the perisylvian language network: A multimodal investigation*. Schizophr. Bull. 2015; 41(1): 192–200. Doi: 10.1093/schbul/sbt172.
91. Du J, Palaniyappan L, Liu Z, Cheng W, Gong W, Zhu M i wsp. *The genetic determinants of language network dysconnectivity in drug-naïve early stage schizophrenia*. NPJ Schizophr. 2021; 7(1): 18. Doi: 10.1038/s41537-021-00141-8.
92. Nelson EA, Kraguljac NV, Maximo JO, Briend F, Armstrong W, Ver Hoef LW i wsp. *Hippocampal dysconnectivity and altered glutamatergic modulation of the default mode network – A combined resting state connectivity and magnetic resonance spectroscopy study in schizophrenia*. Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging 2022; 7(1): 108–118. Doi: 10.1016/j.bpsc.2020.04.014.
93. Kelly DL, Li X, Kilday C, Feldman S, Clark S, Liu F i wsp. *Increased circulating regulatory T cells in medicated people with schizophrenia*. Psychiatry Res. 2018; 269: 517–523. Doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.006.

94. Dunleavy C, Elsworth RJ, Upthegrove R, Wood SJ, Aldred S. *Inflammation in first-episode psychosis: The contribution of inflammatory biomarkers to the emergence of negative symptoms, a systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr. Scand. 2022; 146(1): 6–20. Doi: 10.1111/acps.13416.
95. Bowden J, Holmes MV. *Meta-analysis and Mendelian randomization: A review*. Res. Synth. Methods 2019; 10(4): 486–496. Doi: 10.1002/jrsm.1346.
96. Gialluisi A, Andlauer TFM, Mirza-Schreiber N, Moll K, Becker J, Hoffmann P i wsp. *Genome-wide association scan identifies new variants associated with a cognitive predictor of dyslexia*. Transl. Psychiatry 2019; 9(1): 77. Doi: 10.1038/s41398-019-0402-0.
97. Greenwood TA, Lazzeroni LC, Maihofer AX, Swerdlow NR, Calkins ME, Freedman R i wsp. *Genome-wide Association of Endophenotypes for Schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) Study*. JAMA Psychiatry 2019; 76(12): 1274–1284. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2850.
98. Arpawong TE, Pendleton N, Mekli K, McArdle JJ, Gatz M, Armoskus C i wsp. *Genetic variants specific to aging-related verbal memory: Insights from GWASs in a population-based cohort*. PLoS One 2017; 12(8): e0182448. Doi: 10.1371/journal.pone.0182448.
99. Samochowiec J, Szulc A, Bieńkowski P, Dudek D, Gałecki P, Heitzman J i wsp. *Polish Psychiatric Association consensus statement on non-pharmacological methods in the treatment of negative symptoms of schizophrenia*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(4): 719–742. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/135527>.
100. DeBette S, Ibrahim Verbaas CA, Bressler J, Schuur M, i wsp. *Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium. Genome-wide studies of verbal declarative memory in nondemented older people: the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology consortium*. Biol Psychiatry. 2015 Apr 15;77(8):749-63. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.027.

Autor korespondencyjny: Przemysław Zakowicz
 e-mail: przemek@zakowicz.eu