

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Lívia Jurišová

Kryptické prestavby ľudských chromozómov asociované so schizofréniou
Cryptic Rearrangements of Human Chromosomes Associated with Schizophrenia

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2019

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 9. 5. 2019

Lívia Jurišová

Podakovanie

Touto cestou by som rada podakovala môjmu školiteľovi, RNDr. Romanovi Šolcovi, Ph.D., za odborné vedenie a cenné rady pri vypracovaní práce. Vďaka tiež patrí môjmu priateľovi za pomoc s písaním práce v prostredí L^AT_EX, mojej rodine a priateľom za ich rady a podporu.

Abstrakt

Schizofrénia je závažné psychické ochorenie s vysokou dedičnosťou a komplexnou genetikou, ktorej súhra s environmentálnymi faktormi vedie k celej škále symptómov. Nástup moderných cytogenetických a molekulárne genetických techník pomohol odhaliť jednu z možných príčin tohto ochorenia - kryptické prestavby chromozómov. Tieto prestavby označované ako mikrodelecie či mikroduplicácie majú veľkosť pod 3–5 Mb, môžu zasahovať viacero génov a vplyvajú na génovú dózu. Výskum kryptických prestavieb v asociácii so schizofréniou začal v roku 2008 identifikáciou troch patogénnych aberácií. S postupom času pribúdali štúdie popisujúce ďalšie kryptické prestavby i štúdie podporujúce či nepodporujúce ich úlohu v ochorení. Pozornosť bola venovaná aj kandidátnym génom a ich možným interakciám. Predpokladá sa, že schizofrénia vzniká v dôsledku patologicky pozmenenej konektivity mozgu, v ktorej môžu kryptické prestavby meniace génovú dózu, zohrávať úlohu. Štúdium kryptických prestavieb je len na začiatku a v blízkej budúcnosti môžeme očakávať identifikáciu nových prestavieb, čo môže viesť k lepšiemu pochopeniu vzniku a symptómov schizofrénie či zohrávať úlohu v prenatálnej diagnostike a liečbe pacientov.

Kľúčové slová: kryptické prestavby, schizofrénia, mikrodelecie, mikroduplicácia, kandidátne gény, variabilita počtu kópií

Abstract

Schizophrenia is a severe mental disorder with high heritability and complex genetics which interacts with environmental factors and leads to a wide range of symptoms. The emergence of modern cytogenetic and molecular genetic techniques has allowed uncovering one of the possible causes - cryptic chromosomal rearrangements. The size of rearrangements, also known as microdeletions and microduplications, is under 3–5 Mb. Aberrations may affect multiple genes and their gene dosage. The research of cryptic rearrangements in association with schizophrenia began in 2008 with the identification of three pathogenic aberrations. Over time studies have identified more cryptic rearrangements and new studies supporting or not supporting their role in the disorder have been published. Research of the candidate genes and their possible interactions has also been conducted. It is hypothesized that schizophrenia is caused by pathologically changed brain connectivity, in which the changed gene dosage by cryptic rearrangements may play a role. The research is in its beginnings, and we can expect the identification of new rearrangements. Further research may lead to a better understanding of the origin and symptoms of schizophrenia, and play a role in prenatal diagnostics and treatment.

Keywords: cryptic rearrangements, schizophrenia, microdeletion, microduplication, candidate genes, copy-number variant

Zoznam skratiek

AMPK	adenozínmonofosfátom aktivovaná proteín kináza
<i>BCL9</i>	BCL9 transcription coactivator
CNV	variabilita počtu kópií, copy-number variant
<i>COMT</i>	catechol-O-methyltransferase
<i>COMT^{158 Met}</i>	alela génu s metionínom na pozícii 158
<i>COMT^{158 Val}</i>	alela génu s valínom na pozícii 158
<i>CHRNA7</i>	cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit
<i>CYFIP1</i>	cytoplasmic FMR1 interacting protein 1
<i>DISC1</i>	DISC1 scaffold protein
<i>DLG1</i>	discs large MAGUK scaffold protein 1
<i>DLG3</i>	discs large MAGUK scaffold protein 3
DNA	deoxyribonukleová kyselina, deoxyribonucleic acid
DS S+	pacienti s prítomnou deléciou, so schizofréniou
DS S-	pacienti s prítomnou deléciou, bez schizofrénie
<i>FBXO45</i>	F-box protein 45
FISH	Fluorescence in situ Hybridization
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FMRP	fragile X mental retardation protein
FoSTeS	fork stalling and template switching
GABA	γ -aminomaslová kyselina, γ -Aminobutyric acid
<i>GJA5</i>	gap junction protein alpha 5
<i>GJA8</i>	gap junction protein alpha 8
<i>GRM3</i>	glutamate metabotropic receptor 3
HR-CGH	high resolution comparative genomic hybridisation
<i>KCTD13</i>	potassium channel tetramerization domain containing 13
LCR	sekvencia s nízkym počtom opakovaní, low-copy repeat
<i>LHX1</i>	LIM homeobox 1
<i>MAPK3</i>	mitogen-activated protein kinase 3
Met	metionín
NAHR	nealelická homologická rekombinácia, non-allelic homologous recombination
<i>NDE1</i>	nudE neurodevelopment protein 1
NHEJ	nehomologické spájanie koncov po dvojreťazcových zlomoch, non-homologous end joining

NMDA	<i>N</i> -metyl-D-asparatát
<i>NRG1</i>	neuregulin 1
<i>NRXN1</i>	neurexin 1
<i>NTAN1</i>	N-terminal asparagine amidase
<i>OTUD7A</i>	OTU deubiquitinase 7A
PACAP	hypofyzálny adenylát-cyklázu aktivujúci polypeptid, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide
<i>PAK2</i>	p21 (RAC1) activated kinase 2
<i>PAK3</i>	p21 (RAC1) activated kinase 3
<i>PRKAB2</i>	protein kinase AMP-activated non-catalytic subunit beta 2
<i>PRODH</i>	proline dehydrogenase 1
PSD	postsynaptická denzita
Rac1	Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1
RhoGDI	Rho GDP-dissociation inhibitor
RNA	ribonukleová kyselina, ribonucleic acid
SD	segmentálna duplikácia, segmental duplication
SNP	jednonukleotidové polymorfizmy, single-nucleotide polymorphism
SZ	schizofrénia
<i>UBE3A</i>	ubiquitin protein ligase E3A
VIP	vazoaktívny intestinálny peptid
<i>VIPR2</i>	vasoactive intestinal peptide receptor 2

Obsah

1	Úvod	1
2	Kryptické prestavby, schizofrénia	2
2.1	Charakteristika kryptických prestavieb	2
2.2	Mechanizmy vzniku kryptických prestavieb	2
2.3	Detekcia kryptických prestavieb	4
2.4	Charakteristika schizofrénie	4
2.5	Etiológia schizofrénie	5
3	Kryptické prestavby asociované so schizofrénom	6
3.1	Chromozóm 1: delécia, duplikácia 1q21.1	6
3.2	Chromozóm 2: delécia 2p16.3	7
3.3	Chromozóm 3: delécia 3q29	8
3.4	Chromozóm 7: duplikácia 7q36.3, 7q11.23	9
3.4.1	Duplikácia 7q36.3	9
3.4.2	Duplikácia 7q11.23	10
3.5	Chromozóm 15: delécia 15q11.2, 15q13.3, duplikácia 15q11-13	10
3.5.1	Delécia 15q11.2	10
3.5.2	Delécia 15q13.3	11
3.5.3	Duplikácia 15q11-13	12
3.6	Chromozóm 16: duplikácia a delécia 16q11.2, delécia 16q12.1, duplikácia 16q13.1	12
3.6.1	Duplikácia 16p11.2	12
3.6.2	Delécia 16p11.2	13
3.6.3	Delécia 16p12.1	13
3.6.4	Duplikácia 16p13.1	13
3.7	Chromozóm 17: delécia 17p12, delécia a duplikácia 17q12	14
3.7.1	Delécia 17p12	14
3.7.2	Delécia 17q12	14
3.7.3	Duplikácia 17q12	14
3.8	Chromozóm 22: delécia 22q11.2	14
3.9	Teórie uvádzajúce kryptické prestavby do súvislosti so schizofrénom	16
4	Záver	18
	Zoznam použitej literatúry	19

1. Úvod

Schizofrénia je vysoko dedičné ochorenie, ktoré postihuje približne 1 % populácie. Na manifestácii sa podieľajú genetické i environmentálne faktory, ktoré spolu interagujú. Kombinácia symptómov je jedinečná pre každého pacienta, ochorenie vážne zasahuje do schopnosti fungovať v spoločnosti a vplýva na psychický stav pacienta. Symptómy sa delia na pozitívne (dezilúzie, halucinácie), negatívne (obmedzené sociálne vzťahy, znížená schopnosť komunikácie) a kognitívne (poruchy pamäti, pozornosti). Rozvoj ochorenia je u väčšiny pacientov v neskorej adolescencii či skorej dospelosti. Genetika ochorenia je komplexná a posledné dve desaťročia sa predpokladá, že jednou z príčin by mohli byť kryptické prestavby.

Kryptické prestavby (označované ako mikrodélacie či mikroduplicácie) sú také chromozómové aberácie, ktorých veľkosť je menšia ako 3–5 Mb. Ich objav bol podmienený rozvojom molekulárne genetických a cytogenetických techník. Prestavby sa u schizofrenikov vyskytujú častejšie ako u zdravých osôb. Aberácie zasahujú jeden či viac génov a vplývajú na génovú dózu.

Prvá časť práce sa bude zaoberať charakteristikou, mechanizmami vzniku a detekciou kryptických prestavieb. Zároveň bude popísaná charakteristika schizofrénie a jej etiológia.

Druhá časť práce bude obsahovať príklady kryptických prestavieb asociovaných so schizofréniou a popis funkcií či interakcií kandidátnych génov. V závere druhej časti budú predstavené hypotézy vzniku schizofrénie, čím budú spomínané gény uvedené do súvislosti so schizofréniou.

Cieľom tejto práce je predstaviť niekoľko kryptických prestavieb, ktoré sú so schizofréniou asociované. V prípade vyčlenenia kandidátnych génov bude ich funkcia a prípadné vzťahy popísaná a uvedená do súvislosti s hypotézami vzniku či symptómami schizofrénie.

2. Kryptické prestavby, schizofrénia

2.1 Charakteristika kryptických prestavieb

Chromozómové aberácie s veľkosťou menšou ako 3–5 Mb sú považované za kryptické prestavby. Svoj názov získali na základe ich nedetekovateľnosti klasickými cytogenetickými metódami. Označujú sa taktiež ako submikroskopické prestavby, či konkrétne mikrodelenie, mikroduplikácie atď. Patria medzi tzv. variability počtu kópií (copy-number variants, CNV), ktoré sú definované ako odlišnosti od referenčného ľudského genómu v podobe strát alebo ziskov sekvencie DNA (deoxyribonukleová kyselina) (Redon a kol., 2006; Watson a kol., 2014). CNV sa delia na rekurentné a nerekurentné podľa miest, kde vznikajú. V prípade rekurentných CNV zlomy vznikajú v zdublikovaných sekvenciách okolo CNV počas meiózy, naopak nerekurentné vznikajú zlomami v jedinečných oblastiach bez ohľadu na architektúru genómu (Watson a kol., 2014).

Kryptické prestavby môžu viesť k tzv. mikrodelečným či mikroduplikačným syndrómom, prípadne nemusia mať žiaden klinický fenotyp. Vznik syndrómov je podmienený zmenou počtu kópií génu, ktorý je citlivý na génovú dózu, a v prípade delécie môže viesť k haploinsuficiencii (Hastings a kol., 2009; Watson a kol., 2014). Organizmus lepšie toleruje duplikácie vedúce k parciálnym trizómiami ako delécie spôsobujúce haploinsuficienciu. Duplikácie majú teda zvyčajne miernejší, prípadne žiaden klinický prejav (Shaffer a Lupski, 2000; Weise a kol., 2012).

2.2 Mechanizmy vzniku kryptických prestavieb

Existuje niekoľko typov mechanizmov, ktorými kryptické prestavby môžu vznikáť (viď Obrázok 2.1).

Predpokladá sa, že rekurentné CNV vznikajú homologickými rekombináciami, najmä nealelickou homologickou rekombináciou (non-allelic homologous recombination, NAHR), ktoré vedú k zmene v počte kópií génu (Hastings a kol., 2009). NAHR sa deje počas meiózy inter- alebo intrachromozomálne, pričom zlomy vznikajú vo veľkých zdublikovaných sekvenciách okolo CNV (Watson a kol., 2014). Takéto zdublikované sekvencie sa nazývajú low-copy repeats (LCR), teda sekvencie s nízkym počtom opakovaní (Lupski, 1998), prípadne segmentálne duplikácie (segmental duplication, SD), a tvoria asi 5 % genómu (Bailey a kol., 2002). LCR obsahujú bloky sekvencií o dĺžke 10–400 kb s identickosťou aspoň 97 %, ktorá je dôležitá pre NAHR (Stankiewicz a Lupski, 2002).

V tomto prípade môže vznikáť niekoľko prestavieb. Ak sú prítomné tandemovo usporiadané

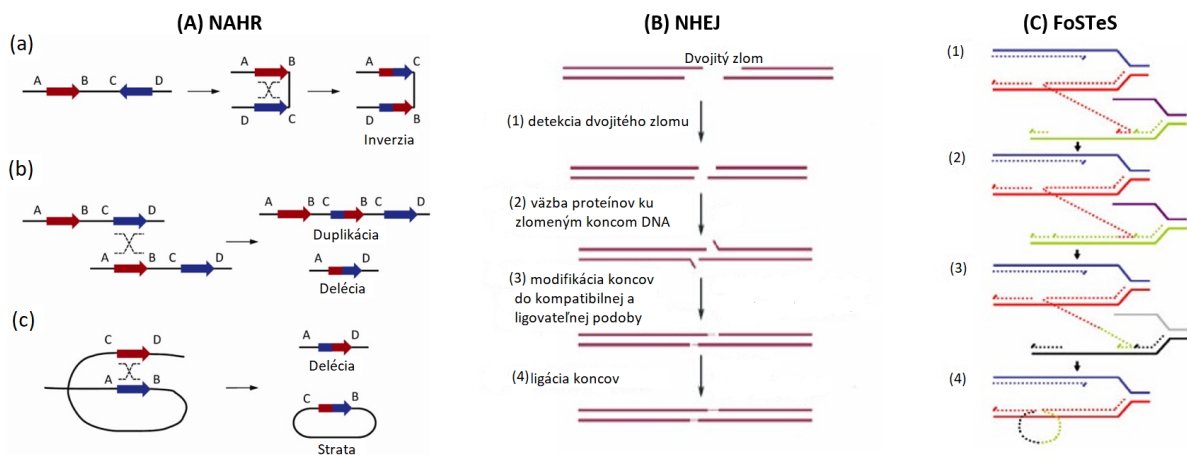
priame opakovania, či už sú to opakovania génov alebo s nimi susediacich sekvencií, vznikajú duplikácie, delécie (dochádza k strate kópie génu a možnému vzniku haploinsuficiencie) alebo vzniká rekombinantný hybridný gén s inými vlastnosťami.

Podobne vznikajú delécie a duplikácie u génov, ktoré sa vyskytujú v oblasti medzi tandemovo usporiadanými opakovaniami, ktoré sú od takýchto génov veľmi vzdialené.

Prítomnosť invertovaných opakovaní môže viesť k inverzii vmedzerenej sekvencie. Okrem vyššie uvedených prestavieb môže dochádzať aj k prerušeniu génu v prípade lokalizácie opakovania vnútri daného génu (Lupski, 1998).

Nerekurentné CNV nevznikajú na základe architektúry genómu, na rozdiel od rekurentných CNV, ale vznikajú zlomami v jedinečných oblastiach (Watson a kol., 2014). Mechanizmy podieľajúce sa na ich vzniku sú napríklad nehomologické spájanie koncov alebo fork stalling and template switching (FoSTeS). Nehomologické spájanie koncov po dvojreťazcových zlomoch (non-homologous end joining, NHEJ) je opravný mechanizmus bunky, ktorý nevyžaduje na spojenie koncov žiadnu homológiu. Tento mechanizmus patrí do nereplikatívnych mechanizmov. Za replikatívny mechanizmus sa považuje FoSTeS (Hastings a kol., 2009).

Štruktúry ako G-kvadruplexy alebo krížové štruktúry môžu byť substrátom pre *de novo* vznik mikrodélcií a mikroduplikácií (Watson a kol., 2014). *De novo* vzniknuté CNV sú s väčšou pravdepodobnosťou patogénne, pretože zvyknú byť väčšie, a teda obsahujú viac génov potenciálne citlivých na počet kópií.



Obr. 2.1: Mechanizmy vzniku krytických prestavieb: (A) Nealelická homologická rekombinácia (NAHR): modré a červené šípky predstavujú LCR, medzi ktorými dochádza k NAHR; smer šípky ukazuje orientáciu LCR; veľké písmená blízko šípok označujú unikátne sekvencie v okolí LCR, pričom rovnaké písmeno na inej čiare označuje homológ na druhom vlákne; prerušované prekřížené čiary reprezentujú NAHR (a) NAHR medzi invertovanými opakovaniami, (b) interchromatídová NAHR medzi priamymi opakovaniami, (c) intrachromatídová NAHR medzi priamymi opakovaniami (upravené podľa Chen a kol. (2014)). (B) Nealelické spájanie koncov po dvojitom zlome (NHEJ): hrubé línie predstavujú vlákna DNA, tenké línie sú modifikácie koncov pred ligáciou; v kroku 3 môže dochádzať k strate alebo zisku báz z dôvodu dokončenia opravy (upravené podľa Gu a kol. (2008)). (C) Fork stalling and template switching (FoSTeS): (1) po zastavení replikačnej vidličky (červená a modrá neprerušovaná čiara) sa oneskorené vlákno (červená prerušovaná čiara) uvoľní a pripojí sa na základe mikrohomológie k druhej replikačnej vidličke (fialová a zelená neprerušovaná čiara), (2) predĺženie vlákna (zelená prerušovaná čiara), (3) po uvoľnení vlákna môže dochádzať k invázii ďalšej replikačnej vidličky, (4) obnova replikácie na pôvodnom templáte (upravené podľa Gu a kol. (2008)).

2.3 Detekcia kryptických prestavieb

Ako už bolo vyššie spomenuté, kryptické prestavby nie je možné detekovať klasickými cytogenetickými technikami. Medzi ne patrí napríklad technika G-banding, ktorá dokáže rozlíšiť prestavby o veľkosti 5–10 Mb, či technika high resolution comparative genomic hybridisation (HR-CGH) so schopnosťou rozlišovať prestavby až do veľkosti 3 Mb (Kirchhoff a kol., 2001). Na detekciu kryptických prestavieb sa využívajú metódy molekulárnej genetiky a cytogenetiky (Weise a kol., 2012). Najvýznamnejšia pre identifikáciu kryptických prestavieb je Fluorescence in situ Hybridization (FISH), ktorá sa dá aplikovať na metafázické aj interfázické chromozómy (Shaffer a Lupski, 2000; Stankiewicz a Lupski, 2002). Používajú sa fluorescenčne označené DNA próby komplementárne k sekvencii, kde sa predpokladá prestavba. Nevýhodou však je ťažšia identifikácia duplikácií oproti deléciám (Weise a kol., 2012). Ďalšie identifikačné techniky sú array comparative genomic hybridization či pulsed-field gel electrophoresis (Shaffer a Lupski, 2000; Weise a kol., 2012).

2.4 Charakteristika schizofrénie

Schizofrénia (SZ) je závažné psychické ochorenie, ktoré postihuje asi 1 % populácie a rozvíja sa počas adolescencie alebo skorej dospelosti, no existujú aj detské prípady. Pohlavia sú ochorením zasiahnuté približne rovnako, u žien je pozorovaný neskorší nástup. Nástup môže byť postupný alebo akútny, pričom akútny je spojený s vážne narušeným správaním (ICD-10). Dedičnosť SZ sa pohybuje okolo 80 % (Hilker a kol., 2018), no pri jej rozvoji zohráva úlohu viacero genetických a environmentálnych faktorov (ICD-10).

Symptómy sa delia na pozitívne, negatívne a kognitívne. Pozitívne sú prítomné u osoby postihnutej ochorením, no nie u zdravého jedinca. Príkladom sú dezilúzie a halucinácie rôzneho druhu, sluchové napr. komentujú činy a myšlienky postihnutého človeka, prípadne sa hlasy môžu o človeku rozprávať medzi sebou. Taktiež medzi ne patrí porušené premýšľanie, čo sa prejavuje v nesúvislom rozprávaní a nesúdržnosti. Pozornosť pacientov je často upriamená na bežné veci a detaily, ktoré považujú za významnejšie ako celý objekt alebo situáciu (Gaebel a kol. (2013); ICD-10).

Negatívne symptómy označujú nedostatok alebo absenciu normálnych mentálnych funkcií zahŕňajúcich premýšľanie, správanie a vnímanie. Patria medzi ne napríklad ochudobnený rečový prejav, znížená schopnosť komunikácie, obmedzené sociálne vzťahy, znížená afektívna expresia a iné (Gaebel a kol., 2013).

Kognitívne symptómy zahŕňajú porušenú pracovnú, dlhodobú a epizodickú pamäť, pozor-

nosť a učenie. Pacienti majú problémy s chápaním významu slov (Kurtz a kol., 2001).

Častá je aj paranoja, iritabilita, strata cieľov a prechod v bezcieľne správanie. Ochorenie teda výrazne znižuje schopnosť fungovať v sociálnych situáciách (Gaebel a kol., 2013).

2.5 Etiológia schizofrénie

Hypotéza pôvodu SZ v porušenom vývoji nervového systému je v súčasnosti široko akceptovaná. Štúdie identifikovali niekoľko genetických a environmentálnych faktorov, ktoré zvyšujú riziko manifestácie ochorenia, no žiaden z nich nie je možné považovať za jedinú príčinu SZ.

Genetika SZ je komplexná a snaha identifikovať kandidátne gény predstavila asociáciu sekvenčných variantov génov *DISC1*, *NRG1*, *COMT*, *GRM3* a iných (González-Castro a kol., 2016; Saini a kol., 2017; Jagannath a kol., 2018; Wang a kol., 2018). Problémom však je nekonzistentná replikácia výsledkov štúdií (Harrison a Weinberger, 2005).

Nasledovali celogenómové asociačné štúdie, ktoré identifikovali množstvo bežných alel malého efektu asociovaných s diagnózou (Ripke a kol., 2013; Li a kol., 2017).

Objav kryptických prestavieb obohatených u schizofrenikov vzbudil pozornosť z dôvodu potenciálne vysokého vplyvu - prestavby zasahujú často niekoľko génov a ovplyvňujú génovú dózu (Marshall a kol., 2017). Okrem ich asociácie so SZ, ako jej príčinou, je možné, že prítomnosť niektorých môže pôsobiť opačne, napr. duplikácia 22q11 pravdepodobne chráni nositeľa pred manifestáciou SZ (Rees a kol., 2014a; Marshall a kol., 2017).

Environmentálne faktory pravdepodobne interagujú s genetickými faktormi, a tak zvyšujú riziko ochorenia. Príkladmi takýchto faktorov sú napr. prenatálna maternálna imunitná aktivácia, perinatálna hypoxia, adolescentné užívanie marihuany, stres a mnoho ďalších (Schmidt a Mirnics, 2015).

3. Kryptické prestavby asociované so schizofréniou

Nasledujúce kapitoly sa budú venovať niekoľkým kryptickým prestavbám, ktoré sú spájané so SZ. Väčšina je dostatočne preskúmaná a napriek existencii štúdií, ktoré asociáciu nepodporujú, je považovaná za významnú a zasiahnuté gény pravdepodobne zohrávajú úlohu v manifestácii SZ. Iné sú málo študované a zahrnuté boli kvôli ich zaujímavým vlastnostiam, nevyvrátenej asociácii či novej podpore asociácie. Niektoré zároveň slúžia ako dobrý ukazovateľ problematiky štúdia kryptických prestavieb.

3.1 Chromozóm 1: delécia, duplikácia 1q21.1

Existuje niekoľko oblastí na chromozóme 1, u ktorých sa predpokladá asociácia so SZ.

Z týchto lokusov bola popísaná existencia kryptických prestavieb v oblasti 1q21.1 (International Schizophrenia Consortium, 2008; Stefansson a kol., 2008; Levinson a kol., 2011; Rees a kol., 2014c; Marshall a kol., 2017). V dôsledku prítomnosti SD sa predpokladá vznik prestavieb mechanizmom NAHR, no nie je vylúčené, že vznikajú aj inými mechanizmami (International Schizophrenia Consortium, 2008). Pre túto oblasť sú typické dva typy CNV. Častejšie sa vyskytujúci typ I obsahuje iba distálnu časť oblasti 1q21.1 o veľkosti 1,8 Mb a typ II o dĺžke 2,7 Mb sa vyskytuje proximálne (Brunetti-Pierri a kol., 2008). Delécia v tejto oblasti predstavuje takmer sedemnásobné zvýšenie rizika SZ (Chang a kol., 2016).

Štúdie s dostatočne veľkou vzorkou (Mefford a kol., 2008) prestavby nedetegovali u kontrolných subjektov, prípadne boli detegované u veľmi malého počtu (0,02 %) (Stefansson a kol., 2008). Je možné, že kontrolné subjekty s prítomnými prestavbami boli subjekty bez klinického fenotypu, keďže boli identifikovaní rodičia s normálnym fenotypom a prítomnou prestavbou, ktorú zdedili potomkovia s manifestovaným klinickým fenotypom (Mefford a kol., 2008). Zatiaľ nie je známe, či sú prestavby benigné alebo patogénne s neúplnou penetranciou.

Keďže boli v danej oblasti detegované delécie aj duplikácie spájané so SZ, môžeme predpokladať, že akákoľvek zmena v počte kópií génu alebo génov predstavuje riziko pre vznik ochorenia.

V oblasti 1q21.1 sa vyskytujú štyri gény asociované so SZ a ovplyvnené CNV: *GJA8*, *GJA5*, *BCL9* a *PRKAB2*.

GJA8 označuje gén pre proteín alfa 8 vodivého spoja (gap junction protein alpha 8, konexín

50). *GJA5* je gén pre proteín alfa 5 vodivého spoja (gap junction protein alpha 5, konexín 40). Konexíny sú základom vodivého spoja (gap junction) a ten slúži na metabolickú a elektrickú medzibunkovú komunikáciu. Komunikácia cez ne je ovplyvňovaná antipsychotickými liekmi. Zároveň sú GABAergné interneuróny (γ -Aminobutyric acid, γ -aminomaslová kyselina, GABA) prepojené elektrickými synapsiami a poškodenie týchto synapsí môže mať za následok prejavy SZ (Rouach a kol., 2002). Štúdiá vykonaná na rodinách z Kanady a potvrdená nezávislou štúdiou portugalských rodín našla asociáciu niektorých haplotypov konexínu 50 so SZ. Zároveň nenašla spojenie s konexínom 40 (Ni a kol., 2007).

BCL9 je gén, ktorého produkt zohráva úlohu vo Wnt signalizačnej dráhe dôležitej pre vývoj, funkciu a štruktúru nervového systému, a teda by mohol zohrávať úlohu vo vývoji psychických ochorení (Li a kol., 2011). Štúdie na amerických pacientoch európskeho pôvodu (Xu a kol., 2013) a Chanoch (Li a kol., 2011) naznačujú asociáciu bežných variantov s negatívnymi symptómami SZ. Naopak japonská štúdiá (Kimura a kol., 2015a) toto spojenie nenašla, treba však brať do úvahy, že japonská populácia je považovaná za geneticky homogénnu.

Štúdie hľadajúce asociáciu génu *PRKAB2* so SZ u ľudí zatiaľ neexistujú. Iba štúdiá ortológu na zvieracom modeli *Drosophila melanogaster* poukazuje na možný účinok *PRKAB2* ako génu kódujúceho podjednotku adenosínmonofosfátom aktivovanej proteín kinázy (AMPK) na spánkové distubancie a kognitívne deficity u schizofrenikov (Nagy a kol., 2018).

Štúdie skúmajúce vplyv zmeny počtu génov na vyššie uvedené gény v súvislosti so SZ zatiaľ publikované neboli.

Napriek vysokej asociácii oblasti 1q21.1 so SZ a psychózou, Stefansson a kol. (2008) považujú deléciu za raritnú, a teda predpokladajú, že nezohráva veľkú úlohu v asociácii s ochorením. Keďže v oblasti existujú gény spájané so SZ, je možné, že bežná genetická variabilita, prípadne raritné varianty génov, môžu mať vplyv na manifestáciu ochorenia. Bolo by vhodné presekvenovať deletovanú sekvenciu vo veľkej vzorke, identifikovať a otestovať obohatenie raritných a asociovaných variantov u schizofrenikov.

3.2 Chromozóm 2: delécia 2p16.3

Prvý nález porušenia génu *NRXN1* v spojení so SZ bol v roku 2007 (Kirov a kol., 2007). Deléciu o veľkosti 0,25 Mb v oblasti 2p16.3 niesli dvaja súrodenci so SZ aj ich matka bez diagnózy SZ. Delécia zahŕňala promotor a exón 1 génu. Vzhľadom k predchádzajúcim deléciám u pacientov s mentálnou retardáciou a autizmom bola považovaná za patogénnu. Normálny fenotyp matky naznačuje, že delécia má neúplnú penetranciu.

V nasledujúcich rokoch boli hlásené ďalšie prípady delécie s rôznymi veľkosťami (0,018–

420 Mb), no boli objavené u jednotiek pacientov (Walsh a kol., 2008; Kirov a kol., 2009a; Need a kol., 2009). Keďže delécie sú raritné a štúdie pracovali s malými vzorkami, Kirov a kol. (2009b) urobili analýzu dát z vyššie uvedených štúdií a dvoch ďalších (International Schizophrenia Consortium, 2008; Rujescu a kol., 2009) so zámerom získať presvedčivé výsledky pre asociáciu so SZ. Ich analýza poskytla silné dôkazy pre asociáciu delécií zasahujúcich exóny so SZ. Problémom však zostala pomerne malá vzorka a fakt, že väčšina pacientov pochádzala z jednej štúdie. V rozsiahlej štúdii Marshall a kol. (2017) sa tento lokus preukázal celogenómovo signifikantný.

Zasiahnutý gén kóduje proteíny, ktoré sa zúčastňujú na uvoľňovaní neurotransmiterov z pre-synaptických vezikúl (Missler a kol., 2003) a pri tvorbe synapsí (Craig a Kang, 2007).

Napriek štatistickej významnosti pri analýze doterajších štúdií je, vzhľadom k raritnosti delécie, potrebné získať väčšie vzorky a na ich analýzu použiť metódy, ktoré budú schopné detegovať CNV rôznej veľkosti. Podpora spojenia pochádza aj z charakteristiky zasiahnutého génu a jeho asociácie s ďalšími mentálnymi poruchami.

3.3 Chromozóm 3: delécia 3q29

Bailer a kol. (2002); Schosser a kol. (2004) vykonali väzbové štúdie, ktoré poukazovali na asociáciu oblasti 3q29 so SZ. Následné štúdie zistili, že v tejto oblasti vznikajú delécie o veľkosti 0,8–1,6 Mb. Delécia 0,8 Mb dlhá spadá do oblasti väčšej delécie, nie je však známa jej asociácia so SZ.

Prítomnosť delécie v oblasti 3q29 zvyšuje riziko SZ viac ako štyridsaťnásobne (Mulle, 2015). Porovnaním delécií pacientov a kontrolných subjektov bolo zistené, že deletovaná oblasť je u pacientov dlhšia, zahŕňa viac génov a vznikla *de novo*, čím je možné považovať ju za patogénnu (Mulle a kol., 2010). CNV v tejto oblasti je signifikantne asociovaná so SZ (Marshall a kol., 2017).

Za kandidátne gény sú považované *PAK2*, *DLG1* a *FBXO45*.

PAK2 a *DLG1* sú gény homologické ku génom X chromozómu (*PAK3*, *DLG3*), ktoré sú spojené s mentálnou retardáciou (Levinson a kol., 2011).

Serín/treonín kináza PAK 2, kódovaná *PAK2*, je silne exprimovaná vo fetálnom mozgu, zohráva úlohu v regulácii cytoskeletu, jadrovej signalizácii a možno zohráva úlohu v diferenciácii neurónov (Demyanenko a kol., 2010). Taktiež atenuuje inhibičnú interakciu medzi RhoGDI a Rac1 (Shin a kol., 2009), pričom Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) je regulátor morfológie dendritických trŕňov maturujúcich neurónov (Nakayama a kol., 2000).

Hladina scaffold proteínu kódovaného *DLG1* bola v prefrontálnom kortexe znížená na menej ako polovicu u pacientov so schizofréniou (Toyooka a kol., 2002). Proteín má vplyv na dendri-

tický rast (Zhou a kol., 2008) a zohráva úlohu v transporte glutamátových receptorov. Jeho delécia u myší nezamedzila zabudovanie glutamátových receptorov, pretože proteíny skupiny, do ktorej patrí, sa exprimovali a jeho absenciu kompenzovali (Howard a kol., 2010). Preto by jeho delécia mohla zohrávať úlohu iba v miestach, kde je silne exprimovaný.

Carroll a kol. (2011) hľadali aminokyselinu meniace varianty génov *PAK2* a *DLG1*, ktoré by viedli k zníženiu alebo strate funkcie proteínu. Takýto variant by v kombinácii s deléciou na homologickom chromozóme viedol k haploinsuficiencii. Túto hypotézu však nepotvrdili a pripúšťajú, že patológiu SZ môžu spôsobovať napríklad bodové mutácie v nekódujúcej oblasti, expresia recesívnych alel odokrytá hemizygozitou či iné.

Gén *F-box protein 45 (FBXO45)* kóduje E3 ubiquitin ligázu, teda ubiquitin-proteín ligázu, ktorá špecificky pripája ubiquitin na proteín a tým ho určuje na degradáciu. Jeho úlohou je regulácia tvorby štruktúr synaptických spojení, zabezpečuje správnu neuronálnu migráciu a správne zapojenie neurónov v mozgu (Saiga a kol., 2009). Haploinsuficiencia by mohla viesť k poškodeniu komunikácie medzi neurónmi, pretože zohráva úlohu v regulácii neurotransmitterov. Mohlo by dôjsť k nahromadeniu synaptických proteínov, ktoré sú bežne za použitia ubiquitinácie degradované, a zmenilo by sa uvoľňovanie glutamátu v synapsiách (Quintero-Rivera a kol., 2010).

Celogenómová asociačná štúdia (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) nenašla asociované jednonukleotidové polymorfizmy (single-nucleotide polymorphism, SNP) jednotlivých génov a predpokladá sa, že signifikantnú asociáciu má iba génový set oblasti 3q29 ako celok (Purcell a kol., 2014).

3.4 Chromozóm 7: duplikácia 7q36.3, 7q11.23

3.4.1 Duplikácia 7q36.3

Duplikácia v oblasti 7q36.3 zasahuje jediný gén. Detegované boli duplikácie rôznych veľkostí a zasahovali sekvenciu génu, prípadne sa vyskytovali 0,089 Mb upstream od sekvencie génu pre vazoaktívny intestinálny peptidový receptor 2 (VIPR2). Za kritickú oblasť pre duplikácie sa považuje oblasť dlhá 0,362 Mb (Vacic a kol., 2011).

V tom istom roku bola publikovaná tiež štúdia, ktorá objavila exonické duplikácie u pacientov s pozitívnymi symptómami (Levinson a kol., 2011). Štúdia Aleksic a kol. (2013) naznačuje, že pre ďalšie štúdie spojenia duplikácie so SZ je potrebné presne určiť miesta začiatku a konca CNV, pretože nimi skúmaná menšia duplikácia (0,035 Mb) v kritickej oblasti so SZ nebola asociovaná. Metaanalýza nepodporuje asociáciu, pretože zvýšený výskyt u pacientov nebol signifikantný voči výskytu u kontrolných subjektov (Rees a kol., 2014c). Štúdie vykonané

na Chanoch asociáciu podporujú (Yuan a kol., 2014; Li a kol., 2016).

VIPR2 je receptor pre vazoaktívny intestinálny peptid (VIP) a hypofyzálny adenylát-cyklázu aktivujúci polypeptid (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP), ktoré sú dôležité pre embryonálny vývoj nervového systému a jeho ochranu, zároveň boli asociované s ochorením (Hashimoto a kol., 2007; Levinson a kol., 2011). Receptor je exprimovaný v oblastiach mozgu, ktoré sú spojené s poznaním a správaním (hipokampus, mozgová kôra, talamus, hypotalamus, amygdala a iné) (Sheward a kol., 1995).

Transkripcia *VIPR2* bola zvýšená v prítomnosti rôzne veľkých a rôzne lokalizovaných duplikácií. Keďže niektoré zasahovali aj do kódujúcej oblasti génu a pravdepodobne viedli k poškodeniu génového produktu, výsledky štúdií nie je možné vysvetliť iba zvýšením počtu kópií. Duplikácie v regulačných oblastiach by mohli meniť reguláciu expresie. Zároveň pozícia génu v subtelomérovej oblasti by mohla objasňovať vplyv duplikácii na jeho expresiu. Ak by expresia génu bola epigeneticky regulovaná, veľké tandemové duplikácie by mohli túto reguláciu narušiť (Vacic a kol., 2011).

3.4.2 Duplikácia 7q11.23

De novo duplikácie v oblasti boli asociované s autizmom a následne objavené u pacientov so schizofréniou (Stewart a kol., 2011; Kirov a kol., 2012). Asociáciu so SZ podporujú aj ďalšie štúdie, ktoré identifikovali duplikácie rôznych dĺžok (0,47–1,56 Mb). Duplikácie zvyšujú riziko ochorenia desaťnásobne. Za rizikovú sa považuje najmä vďaka raritnosti a súčasťou asociáciou s autizmom, čo sú vlastnosti, ktoré zdieľajú CNV spojené so SZ (Mulle a kol., 2014; Li a kol., 2016). Významnú podporu asociácie priniesla štúdia v roku 2017 (Marshall a kol., 2017).

3.5 Chromozóm 15: delécia 15q11.2, 15q13.3, duplikácia 15q11-13

3.5.1 Delécia 15q11.2

Delécia v oblasti 15q11.2 s veľkosťou 0,47 Mb bola v asociácii so SZ popísaná Stefansson a kol. (2008). Podporu pre túto štúdiu poskytujú aj štúdie autorov Kirov a kol. (2009a); Melhem a kol. (2011) a Rees a kol. (2014c). Naopak štúdia Ikeda a kol. (2010) a v tomto roku publikovaná štúdia Saxena a kol. (2019) asociáciu nepodporujú a tvrdia, že delécie nie sú patogénne.

Oblasť zahŕňa štyri gény, pričom za kandidátny gén sa považuje *CYFIP1*. Tento gén kóduje proteín interagujúci s fragile X mental retardation proteínom (FMRP), z čoho vychádza aj jeho názov - cytoplasmic FMR1 interacting protein 1 (CYFIP1). Taktiež moduluje aktínovú dynamiku a interaguje s Rac1, ktorý sa zúčastňuje regulácie rastu dentritov (Stefansson a kol.,

2008). Redukovaná expresia *CYFIP1* viedla k porušenej expresii génu pre FMRP a génov postsynaptickej denzity (PSD), ktoré sú spojené so schizofréniou (Fromer a kol., 2014; Purcell a kol., 2014; Nebel a kol., 2016).

FMRP je proteín viažuci RNA (ribonukleová kyselina), reguluje transláciu, je potrebný pre neurogenézu a normálnu signalizáciu glutamátom na synapsiách (Callan a Zarnescu, 2011).

PSD gény zohrávajú úlohu v dendritickej plasticite a v excitačných komponentoch neurónov (Purcell a kol., 2014).

Haploinsuficiencia *CYFIP1* u myší viedla k zníženiu jeho hladiny, a teda aj k zníženiu dendritickej komplexity a zvýšeniu výskytu nematurovaných dendritických výbežkov (Pathania a kol., 2014). Najnovšia štúdia potvrdzuje vplyv haploinsuficiencie *CYFIP1* u myší na stabilitu dendritických trňov, no nie na formáciu a deficity v sociálnom správaní, ktoré sú v niektorých prípadoch symptómami SZ (Bachmann a kol., 2019).

3.5.2 Delécia 15q13.3

V roku 2008 až dve štúdie poukázali na asociáciu 1,57 Mb dlhej delécie v oblasti 15q13.3, ktorá sa v malom množstve vyskytovala aj u kontrolných subjektov (0,02 %) (International Schizophrenia Consortium, 2008; Stefansson a kol., 2008). Toto podporila aj štúdia v roku 2011, ktorá zároveň poukázala na to, že kratšie delécie v tejto oblasti spojené so SZ nie sú (Levinson a kol., 2011). Oblasť delécie je bohatá na LCR, takže predpokladaným mechanizmom pre vznik delécie je NAHR (International Schizophrenia Consortium, 2008). Delécie v oblasti sú u schizofrenikov až desaťkrát častejšie, no riziko manifestácie ochorenia v prípade prítomnosti delécie je iba 10 % (Levinson a kol., 2011; Fejgin a kol., 2014). Podľa štúdie Marshall a kol. (2017) sa delécia u pacientov vyskytuje takmer 16-krát častejšie ako u kontrol.

Delécia zasahuje 7 génov, z nich sú za kandidátne gény považované *CHRNA7* a *UTUD7A*.

CHRNA7 kóduje podjednotku acetylcholínového receptora. U myšieho modelu s mikrodeléciou boli pomocou elektroencefalogramu zistené defekty v spracovaní zvukových stimulov podobne ako u pacientov so SZ (Fejgin a kol., 2014; Thelin a kol., 2016). Zároveň redukovaná expresia *CHRNA7* vedie k nedostatočnej inhibícii, pretože je zasiahnutá aktivácia GABAergných interneurónov (Gass a kol., 2016). U myšieho modelu s mikrodeléciou bolo zistené redukované stavanie hniezda. Stavanie hniezda môže byť považované za relevantné k negatívnym symptómom, pretože predstavuje formu kooperatívneho správania, odráža teda mieru sociálnej aktivity (Crawley, 2005; Forsingdal a kol., 2016).

Štúdie poukazovali na možnosť, že *CHRNA7* nie je jediný gén z danej oblasti, ktorý spôsobuje fenotyp SZ (Forsingdal a kol., 2016; Gass a kol., 2016). Preto sa štúdia v roku 2018

zamerala na gén *OTUD7A*, ktorý považujú za dôležitý pre vývin mozgu, keďže sa u myšieho modelu podieľal na tvorbe dendritických trňov.

Proteín kódovaný *OTUD7A* je deubiquitinázou, jeho úlohou je odstraňovanie ubiquitínu z proteínov určených na degradáciu. Je lokalizovaný v postsynaptickej denzite, kde možno reguluje proteíny významné pre maturáciu synapsí. Zatiaľ je neznáme, či spolupracuje s *CHRNA7* pri regulácii dendritického rastu, alebo tieto proteíny pôsobia v iných typoch buniek či v odlišnom čase (Uddin a kol., 2018).

3.5.3 Duplikácia 15q11-13

Nález asi 5 Mb dlhých duplikácií u schizofrenikov podporuje tvrdenie, že SZ patrí do spektra ochorení 15q11-13 duplikačného syndrómu (Ingason a kol., 2011b; Liao a kol., 2012). Zároveň sa našla aj atypická 0,129 Mb dlhá duplikácia zahŕňajúca iba *UBE3A* gén (Noor a kol., 2015). Preto sa gén *UBE3A* stal kandidátnym génom.

Zohráva úlohu v tvorbe synapsí na základe skúseností (tzv. experience-driven synaptic plasticity) (Greer a kol., 2010).

Podporu pre tento kandidátny gén v prípade duplikácie poskytuje aj tohtoročná štúdia (Salminen a kol., 2019).

3.6 Chromozóm 16: duplikácia a delécia 16q11.2, delécia 16q12.1, duplikácia 16q13.1

3.6.1 Duplikácia 16p11.2

Mikroduplikácia o veľkosti 0,6 Mb predstavovala až 14,5-násobne zvýšené riziko schizofrénie (McCarthy a kol., 2009). Podpora asociácie duplikácie, či oblasti ako takej so SZ, je pomerne veľká a raritné i bežné varianty génov sú asociované s rizikom SZ (Vacic a kol., 2011; Steinberg a kol., 2014; Chang a kol., 2017; Zhou a kol., 2018).

Oblasť zahŕňa 28 génov, z ktorých je minimálne 17 exprimovaných v mozgu cicavcov.

U pacientov s mikroduplikáciou bol zistený menší priemer hlavy (mikrocefália), no toto nebolo štatisticky významné (McCarthy a kol., 2009). V inej štúdií bola mikrocefália u ľudí s mikroduplikáciou už štatisticky významná (Shinawi a kol., 2010). Aj vďaka tomu je gén *KCTD13*, ktorý má u *Danio rerio* vplyv na zmeny vo veľkosti hlavy, považovaný za významný kandidátny gén (Golzio a kol., 2012). Je to totiž jeden z génov, ktorého expresia pozitívne korelovala s počtom kópií (Kusenda a kol., 2015).

Ďalším kandidátnym génom je *MAPK3*. Okrem toho, že jeho lokus je asociovaný so SZ Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014), je v transkripčnom vzťahu s *KCTD13*. Konkrétne ak u *Danio rerio* s nadmerne exprimovaným *KCTD13* (vedie k mikrocefálii) prebieha supresia *MAPK3*, je pozorovaný normálny fenotyp.

3.6.2 Delécia 16p11.2

Raritná delécia v distálnej oblasti bola v roku 2013 asociovaná so SZ, čo v roku 2017 výrazne podporila ďalšia štúdia (Guha a kol., 2013; Marshall a kol., 2017). Hoci existujú štúdie, ktoré spojenie delécií so SZ nepodporujú (McCarthy a kol., 2009; Rees a kol., 2014c).

3.6.3 Delécia 16p12.1

Mikrodelécia v tejto oblasti bola detegovaná iba u malého počtu pacientov a spočiatku bola považovaná iba za potenciálny lokus (Girirajan a kol., 2010). Nasledujúce štúdie už v oblasti našli delécie o veľkosti 0,48 Mb, ktoré vznikali *de novo*, boli obklopené LCR v priamej orientácii a ich prítomnosť predstavovala 2,72-násobné riziko SZ (Mulle a kol., 2010; Rees a kol., 2014b, 2016).

3.6.4 Duplikácia 16p13.1

Asociácia duplikácie v oblasti 16p13.1 je pomerne silná (Kirov a kol., 2009a; Ikeda a kol., 2010; Ingason a kol., 2011a; Rees a kol., 2014c), hoci existujú aj štúdie, ktoré túto asociáciu nepodporujú (Grozeva a kol., 2012). Mikrodelécia má veľkosť 1,5 Mb a je obklopená LCR, ktoré túto oblasť destabilizujú a umožňujú priebeh NAHR. Keďže štúdie väčšinou pracujú s malou vzorkou a prestavby sú raritné, je ťažké určiť, či sú benigné alebo patogénne (Ingason a kol., 2011a).

Kandidátne gény v oblasti sú *NTAN1* a *NDE1*.

Gény zohrávajú úlohu vo vývoji mozgu, proliferácii a migrácii neurónov a v tvorbe synapsíí. *NTAN1* kóduje N-terminálnu asparagín amidázu, o ktorej sa predpokladá, že je dôležitá pre sociálne správanie a pamäť (Ingason a kol., 2011a).

V prípade *NDE1* bol objavený raritný jednonukleotidový variant, ktorý je asociovaný so SZ (Kimura a kol., 2015b).

Vplyv haploinsuficiencie na gény zatiaľ nie je známy, a teda sa ich citlivosť na počet kópií iba predpokladá.

3.7 Chromozóm 17: delécia 17p12, delécia a duplikácia 17q12

3.7.1 Delécia 17p12

V roku 2009 bola na malej vzorke pacientov so SZ objavená 1,3 Mb delécia, ktorá sa u schizofrenikov vyskytovala desaťkrát častejšie ako u kontrolných subjektov. Vzhľadom k malej vzorke štúdia odporúčala ďalšie skúmanie pre potvrdenie či vyvrátenie asociácie (Kirov a kol., 2009a). V roku 2010 bol popísaný jeden prípad s deléciou (Magri a kol., 2010). Až v roku 2012 Grozeva a kol. (2012) znížili asociáciu delécie so SZ oproti pôvodnej štúdii, no tá ostala naďalej vysoko signifikantná.

3.7.2 Delécia 17q12

Moreno-De-Luca a kol. (2010) identifikovali deléciu o veľkosti 1,4 Mb, ktorá takmer u všetkých pacientov vznikla *de novo*, a teda je možné považovať ju za patogénnu. V štúdii Rees a kol. (2014c) bol jeden pacient s deléciou. Štúdia Grozeva a kol. (2012) podobne ako pri delécii 17p12, znížila asociáciu delécie, no asociácia zostala signifikantná.

Delécia v tejto oblasti je považovaná za dôležitú, pretože je jednou z desiatich najčastejších patogénnych delécií u detí s nešpecifikovateľnými neurovývojovými postihnutiami (Moreno-De-Luca a kol., 2010).

Za kandidátny gén by mohol byť považovaný *LHX1*. Ako transkripčný faktor zohráva úlohu v diferenciácii nervových buniek, pri transkripčnej kontrole a navádzaní axónov (Avraham a kol., 2009). U knockout myši sa zistilo, že ortológ génu je dôležitý regulátor organizátoru hlavy (Shawlot a Behringer, 1995). Zatiaľ je jeho úloha pri SZ len na úrovni špekulácií.

3.7.3 Duplikácia 17q12

Szatkiewicz a kol. (2014) objavili v pomerne veľkej a homogénnej vzorke schizofrenikov duplikáciu reciproknú k delécii v tejto oblasti. Od tohto objavu bol popísaný prípad pacienta s duplikáciou, ktorý trpí SZ rezistentnou voči liečbe. Autori štúdie predpokladajú prepojenie CNV s rezistenciou voči liečbe (Rogdaki a kol., 2016).

3.8 Chromozóm 22: delécia 22q11.2

Delečný syndróm chromozómu 22q11.2, tiež známy ako DiGeorgeov syndróm, je najčastejší mikrodelečný syndróm. Mikrodelécie vznikajú mechanizmom NAHR, väčšinou *de novo* počas gametogenézy. Typické sú 3 Mb dlhá delécia a s ňou sa prekrývajúca proximálna 1,5 Mb dlhá delécia (nested deletion) (McDonald-McGinn a kol., 2015).

Až u 30 % osôb s deléciou je v dospelosti diagnostikovaná SZ a 0,5–1 % schizofrenikov nesie túto deléciu (Schneider a kol., 2014). Asociácia delécie so SZ je všeobecne známa a predstavuje až o 20 % zvýšené riziko. Je teda považovaná za jeden z troch najrizikovejších faktorov pre manifestáciu ochorenia.

Delécia zasahuje veľké množstvo génov a štúdie sa zameriavajú na bežné aj raritné jednonukleotidové varianty aj CNV, ktoré by mohli objasniť genetický mechanizmus zodpovedný za veľmi variabilný fenotyp delécie. Pravdepodobne ide o kombináciu delécie viacerých génov, citlivosti génov na génovú dózu a génové interakcie.

Popísané budú dva kandidátne gény tejto oblasti: *COMT* a *PRODH*.

COMT kóduje proteín katechol-O-metyltransferáza, ktorého úlohou je degradácia katecholamínov, a teda aj dopamínu. Gén sa vyskytuje v dvoch funkčných polymorfizmoch *COMT*¹⁵⁸Val a *COMT*¹⁵⁸Met. *COMT*¹⁵⁸Met kóduje enzým so zníženou aktivitou (McDonald-McGinn a kol., 2015). Keďže sa predpokladá, že príliš nízka alebo vysoká hladina dopamínu je riziková pre vznik SZ, aktivita tohto enzýmu by mohla byť kritickým faktorom (Cools a D'Esposito, 2011). Hemizygotita by predstavovala zníženú hladinu enzýmu, v prípade prítomnosti Met (metionín) alely dokonca prítomnosť enzýmu so zníženou aktivitou, čo by viedlo k hromadeniu dopamínu. Toto by bolo výrazné najmä v prefrontálnom kortexe, kde je nízka expresia dopamínového transportéru (McDonald-McGinn a kol., 2015). fMRI (functional magnetic resonance imaging) štúdie vykonané na zdravých osobách poukazujú na aktiváciu častí striata a prefrontálneho kortexu v očakávaní odmeny, v ktorom zohráva úlohu *COMT* (Karayiorgou a kol., 1997). U ľudí s deléciou je znížená aktivácia oblastí mozgu spojených s odmeňovacími procesmi (van Duin a kol., 2016).

U nositeľov delécie bola pozorovaná znížená expresia, enzýmová aktivita a zmeny v signalizácii dopamínom (Evers a kol., 2014; Gothelf a kol., 2014). U schizofrenikov nesúcich deléciu sa nepreukázal častejší výskyt jednej z alel ani asociácia *COMT*¹⁵⁸Met s ochorením (Bassett a kol., 2007; Gothelf a kol., 2013). Následky haploinsuficiencie *COMT* na úrovni neurónov, v súvislosti s odmeňovacím systémom a psychotickými symptómami, sú v súčasnosti nejasné.

PRODH je gén pre prolín dehydrogenázu, ktorá katalyzuje prvú reakciu v konverzii prolínu na glutamát. Preto by sa u pacientov s deléciou mohli vyskytovať glutamátové abnormality. Niektoré štúdie hlásili zvýšené a niektoré nezmenené hladiny glutamátu (Tebartz van Elst a kol., 2005; Lutkenhoff a kol., 2010). U schizofrenikov nesúcich deléciu (DS S+) bola identifikovaná zvýšená hladina glutamátu v hipokampe oproti subjektom bez SZ s prítomnou deléciou (DS S-) aj oproti zdravým kontrolným subjektom. Rozdielna hladina plazmatického prolínu nebola medzi DS S+ a DS S- detegovaná (da Silva Alves a kol., 2011). V štúdií Weksberg a kol. (2007)

pravdepodobne nebola hemizygotizovaná *PRODH* zodpovedná za psychózu.

Medzi *COMT* a *PRODH* bola pozorovaná interakcia u myší. Deficiencia *PRODH* spôsobila upreguláciu *COMT* ako homeostatickú odpoveď. Ak bola zároveň prítomná deficiencia *COMT*, homeostatická odpoveď neprebehla. Predpokladá sa teda, že prítomnosť delécie, ktorá zahŕňa oba gény, spôsobuje neefektívnu kompenzáciu. Boli pozorované behaviorálne prejavy podporujúce interakciu (Paterlini a kol., 2005). Aktivita oboch génov sa zúčastňuje na myelinizácii a tvorbe sivej hmoty. Ich interakcia bola preukázaná zvýšením denzity bielej hmoty v čelovom laloku (Zinkstok a kol., 2007). Zmeny v myelinizácii boli pozorované u pacientov so SZ (Scheel a kol., 2013). Relevantné k vyššie uvedeným informáciám sú štúdie Clelland a kol. (2016) a Hidding a kol. (2016), v ktorých prítomnosť *COMT*¹⁵⁸*Met* alely a vysoké hladiny prolínu u schizofrenikov naznačovali súvislosť s negatívnymi symptómami a vplývali na sociálnu percepciu a správanie.

3.9 Teórie uvádzajúce kryptické prestavby do súvislosti so schizofréniou

V predchádzajúcich kapitolách štúdie často vyčlenili kandidátne gény, prípadne gény. Táto kapitola je krátkym predstavením často zdieľaných vlastností génov a teórií, ktoré ich uvádzajú do súvislosti so SZ.

Jedna z popredných vlastností génu, ktorá ho predurčí za kandidátne gény pre SZ, je lokalizácia jeho expresie. Z pochopiteľných dôvodov sú to najčastejšie gény exprimované v mozgu, kde by mohli spôsobovať narušenia v konektivite neurónov navzájom či jednotlivých oblastí mozgu.

Teória, ktorá prepája všetky ďalej uvádzané hypotézy a vlastnosti génov, predstavuje SZ ako ochorenie patologicky pozmenenej konektivity mozgu. Napríklad závažnosť pozitívnych symptómov je asociovaná s redukovanou celkovou štrukturálnou konektivitou, zvýšeným aj zníženým štrukturálnym a funkčným prepojením oblastí mozgu a zníženou efektivitou celej mozgovej siete. Závažnosť negatívnych symptómov je spájaná s redukovanou celkovou funkčnou konektivitou, zvýšeným štrukturálne-funkčným prepojením a taktiež zníženou efektivitou celej mozgovej siete (Skudlarski a kol., 2010; Wang a kol., 2012).

Mnohé kandidátne gény spája vplyv na dendritický rast, morfológiu dendritických trŕňov a dendritickú komplexitu. Štúdie poukazujú na zníženú dendritickú komplexitu, ktorá pravdepodobne spolu so zníženým množstvom synapsií, spôsobuje redukciiu sivej hmoty (Glantz a Lewis, 2000; Sweet a kol., 2009). Komplexita dendritickej aborizácie určuje počet receptívnych

synapsií a jej zníženie by mohlo narušiť zdravú konektivitu.

Dopamínová hypotéza predpokladá, že psychózu je možné pripísať dopamínovej deregulácii. Dopamínová deregulácia by mohla spôsobovať aberantnú salieniu (Howes a Kapur, 2009). Úloha dopamínu v odmeňovacích procesoch je všeobecne známa, zohráva tiež úlohu v pozitívnom posilnení (odmena za požadované správanie, angl. reinforcement). Štúdie na zvieracích modeloch naznačujú, že dopamín sa zúčastňuje aj na averznom správaní (Barr a kol., 2009; Fadok a kol., 2009). Dopamín pravdepodobne zabezpečuje konverziu neutrálnej vlastnosti na atraktívnu alebo averznú vlastnosť. Ovplyvňuje teda salieniu, proces pri ktorom situácie a myšlienky upútávajú pozornosť a podľa ich spojenia s odmenou alebo averziou vzniká reakcia (Berridge a Robinson, 1998). Pri psychóze dochádza k dlhodobému procesu, keď najprv dochádza k zvýšenej pozornosti a emocionálnosti spojenej s úzkosťou. Saliencia je vtedy abnormálna, pretože situácii či objektu je priradená vlastnosť nie na základe kontextu, ale na základe aktuálneho mentálneho stavu. Následne vznikajú dezilúzie, ktoré predstavujú spôsob, ako sa mozog vyrovnáva so zmätením, ktoré takto vzniklo (Yung a McGorry, 1996).

Glutamátová hypotéza tvrdí, že porušená glutamátergná signalizácia môže byť zodpovedná za manifestáciu SZ. Hypotéza vychádza z výsledkov štúdií, ktoré zistili, že antagonisti *N*-metyl-D-asparatát (NMDA) glutamátových receptorov spôsobujú symptómy podobné SZ a ich podanie schizofrenikom symptómy predlžuje a zhoršuje (Krystal a kol., 1994; Malhotra, M.D. a kol., 1997). Napríklad fencyklidín u potkanov spôsobil zníženie funkčnej konektivity, ktorá je pozorovaná aj u schizofrenikov (Dawson a kol., 2014).

Glutamátergné neuróny dominujú v excitačnej signalizácii, ktorá prebieha pomocou metabotropných a ionotropných receptorov. Pravdepodobne príznaky spôsobuje porušená funkcia NMDA receptorov (Pilowsky a kol., 2006; Stone, 2011). Štúdie naznačujú zvýšené hladiny glutamátu a glutamínu (ukazovateľ signalizácie glutamátom, tvorený pri recyklácii synaptického glutamátu) (Tandon a kol., 2013; Bustillo a kol., 2014). Zatiaľ nie je známe, ako glutamátové abnormality spôsobujú symptómy SZ.

V súvislosti so SZ je dôležité spomenúť signalizáciu γ -aminomaslovou kyselinou (GABA). GABAergné neuróny sú inhibičné a predpokladá sa, že zníženie ich aktivity môže spôsobovať apatické správanie či sociálne odlúčenie, pretože vplýva na emočné a kognitívne fungovanie (Gur a kol., 2000). U schizofrenikov je pravdepodobne znížená celková GABAergná aktivita, počínajúc syntézou GABA a končiac kompenzáciou na úrovni GABA receptorov. Imitácia zníženej syntézy GABA u potkanov viedla k zhoršenému výkonu pracovnej pamäti, čo je bežným znakom SZ (Enomoto a kol., 2011).

4. Záver

Schizofrénia je psychické ochorenie, ktorého prejavy postihnutého človeka vyčleňujú zo spoločnosti a výrazne zasahujú do jeho každodenného života a psychického stavu. Problémom ochorenia je značná variabilita symptómov a faktorov, ktoré na jeho manifestáciu vplyvajú. Okrem výskumu v oblasti liečiv sa pozornosť venuje aj možným genetickým faktorom, ktorých identifikácia by mohla viesť nie len k presnejšej a skoršej diagnóze, ale aj k lepšie cielej liečbe.

S nástupom nových metód molekulárnej genetiky a cytogenetiky bolo možné objaviť množstvo dovtedy neznámych (kryptických) prestavieb, ktorých asociácia so schizofróniou je za posledné dve desaťročia predmetom mnohých štúdií.

V tejto práci bolo predstavených niekoľko kryptických prestavieb asociovaných so schizofróniou.

Oblasť 22q11.2 je považovaná za jeden z troch najrizikovejších faktorov pre diagnózu schizofrónie. Oblasti 1q21.1, 15q11.2 a 15q13.3 boli objavené medzi prvými a podpora pre ich asociáciu so schizofróniou je pomerne silná. 7q11.23, 15q11-13, 16p12.1 sú oblasti, ktoré môžu predstavovať nový smer výskumu, keďže za posledných päť rokov získali podporu v asociácii. Oblasť 17q12 je málo preštudovaná, zahrnutá bola z dôvodu jej súvislosti s neurovývojovými poškodeniami a možného vplyvu na rezistenciu schizofrónie na liečbu. V tejto oblasti a oblastiach 17p12, 16p11.2 (delécia) je potrebný ďalší výskum pre určenie ich významu u schizofrónie. Ostatné zmienené prestavby sú značne preskúmané a napriek existencii štúdií, ktoré asociáciu nepodporujú, zostávajú signifikantné.

Mnohé kryptické prestavby poukazujú na problematiku ich štúdia. Ukážkou je napríklad delécia v oblasti 2p16.3, kde raritnosť prestavby môže vplyvať na určenie signifikantnosti asociácie. Kryptické prestavby predstavujú možnú príčinu ochorenia len u 2–4 % pacientov (Vacic a kol., 2011).

Kolektívnou vlastnosťou kandidátnych génov je ich vplyv na konektivitu mozgu. Gény zohrávajú úlohy vo vývoji nervového systému, tvorbe synapsí, signalizácii či sociálnom správaní.

Názory na vplyv uvedených kryptických prestavieb na manifestáciu schizofrónie sú rôzne, no rozhodne predstavujú zaujímavú oblasť výskumu, ktorej potenciál je minimálne diagnostický. Tento diagnostický potenciál je významný pre prenatálnu diagnostiku a s tým spojené skoré monitorovanie prejavov a včasné nasadenie liečby. Výskum v tejto oblasti umožní ďalšiu tvorbu animálnych a bunkových modelov, a pravdepodobne zohrá úlohu vo vývoji liečiv. Heterogenita ochorenia naznačuje potrebu ďalšieho, rozsiahleho výskumu pre identifikáciu možného interaktomu, príčin vzniku a symptómov ochorenia.

Zoznam použitej literatúry

- ALEKSIC, B., KUSHIMA, I., OHYE, T., IKEDA, M., KUNIMOTO, S., NAKAMURA, Y., YOSHIMI, A., KOIDE, T., IRITANI, S., KURAHASHI, H., IWATA, N. a OZAKI, N. (2013). Definition and refinement of the 7q36.3 duplication region associated with schizophrenia. *Scientific Reports*, **3**(1), 2587. doi: 10.1038/srep02587.
- AVRAHAM, O., HADAS, Y., VALD, L., ZISMAN, S., SCHEJTER, A., VISEL, A. a KLAR, A. (2009). Transcriptional control of axonal guidance and sorting in dorsal interneurons by the Lim-HD proteins Lhx9 and Lhx1. *Neural Development*, **4**(1), 21. doi: 10.1186/1749-8104-4-21.
- BACHMANN, S. O., SLEDZIOWSKA, M., CROSS, E., KALBASSI, S., WALDRON, S., CHEN, F., RANSON, A. a BAUDOIN, S. J. (2019). Behavioral training rescues motor deficits in *Cyfp1* haploinsufficiency mouse model of autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, **9**(1), 29. doi: 10.1038/s41398-018-0338-9.
- BAILER, U., LEISCH, F., MESZAROS, K., LENZINGER, E., WILLINGER, U., STROBL, R., HEIDEN, A., GEBHARDT, C., DÖGE, E., FUCHS, K., SIEGHART, W., KASPER, S., HORNIK, K. a ASCHAUER, H. N. (2002). Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, **52**(1), 40–52. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01320-3.
- BAILEY, J. A., GU, Z., CLARK, R. A., REINERT, K., SAMONTE, R. V., SCHWARTZ, S., ADAMS, M. D., MYERS, E. W., LI, P. W., EICHLER, E. E., NAVIN, N., LUCITO, R., HEALY, J., HICKS, J., YE, K., REINER, A., GILLIAM, T. C., TRASK, B., PATTERSON, N., ZETTERBERG, A. a WIGLER, M. (2002). Recent segmental duplications in the human genome. *Science*, **297**(5583), 1003–7. doi: 10.1126/science.1072047.
- BARR, G. A., MORICEAU, S., SHIONOYA, K., MUZNY, K., GAO, P., WANG, S. a SULLIVAN, R. M. (2009). Transitions in infant learning are modulated by dopamine in the amygdala. *Nature Neuroscience*, **12**(11), 1367–9. doi: 10.1038/nn.2403.
- BASSETT, A. S., CALUSERIU, O., WEKSBERG, R., YOUNG, D. A. a CHOW, E. W. C. (2007). Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, **61**(10), 1135–40. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.07.038.
- BERRIDGE, K. C. a ROBINSON, T. E. (1998). What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Research Reviews*, **28**(3), 309–69. doi: 10.1016/S0165-0173(98)00019-8.
- BRUNETTI-PIERRI, N., BERG, J. S., SCAGLIA, F., BELMONT, J., BACINO, C. A., SAHOO, T., LALANI, S. R., GRAHAM, B., LEE, B., SHINAWI, M., SHEN, J., KANG, S.-H. L., PURSLEY, A., LOTZE, T., KENNEDY, G., LANSKY-SHAFER, S., WEAVER, C., ROEDER, E. R., GREBE, T. A., ARNOLD, G. L., HUTCHISON, T., REIMSCHISEL, T., AMATO, S.,

- GERAGHTY, M. T., INNIS, J. W., OBERSZTYN, E., NOWAKOWSKA, B., ROSENGREN, S. S., BADER, P. I., GRANGE, D. K., NAQVI, S., GARNICA, A. D., BERNES, S. M., FONG, C.-T., SUMMERS, A., WALTERS, W. D., LUPSKI, J. R., STANKIEWICZ, P., CHEUNG, S. W. a PATEL, A. (2008). Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nature Genetics*, **40**(12), 1466–71. doi: 10.1038/ng.279.
- BUSTILLO, J. R., CHEN, H., JONES, T., LEMKE, N., ABBOTT, C., QUALLS, C., CANIVE, J. a GASPAROVIC, C. (2014). Increased glutamine in patients undergoing long-term treatment for schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, **71**(3), 265–72. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3939.
- CALLAN, M. A. a ZARNESCU, D. C. (2011). Heads-up: New roles for the fragile X mental retardation protein in neural stem and progenitor cells. *Genesis*, **49**(6), 424–40. doi: 10.1002/dvg.20745.
- CARROLL, L. S., WILLIAMS, H. J., WALTERS, J., KIROV, G., O'DONOVAN, M. C. a OWEN, M. J. (2011). Mutation screening of the 3q29 microdeletion syndrome candidate genes *DLG1* and *PAK2* in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **156**(7), 844–9. doi: 10.1002/ajmg.b.31231.
- CHANG, H., LI, L., PENG, T., LI, M., GAO, L. a XIAO, X. (2016). Replication analyses of four chromosomal deletions with schizophrenia via independent large-scale meta-analyses. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, **171**(8), 1161–9. doi: 10.1002/ajmg.b.32502.
- CHANG, H., LI, L., LI, M. a XIAO, X. (2017). Rare and common variants at 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **184**, 105–8. doi: 10.1016/J.SCHRES.2016.11.031.
- CHEN, L., ZHOU, W., ZHANG, L. a ZHANG, F. (2014). Genome architecture and its roles in human copy number variation. *Genomics & Informatics*, **12**(4), 136–44. doi: 10.5808/GI.2014.12.4.136.
- CLELLAND, C. L., DROUET, V., RILETT, K. C., SMEED, J. A., NADRICH, R. H., RAJPARIA, A., READ, L. L. a CLELLAND, J. D. (2016). Evidence that COMT genotype and proline interact on negative-symptom outcomes in schizophrenia and bipolar disorder. *Translational Psychiatry*, **6**(9), e891. doi: 10.1038/tp.2016.157.
- COOLS, R. a D'ESPOSITO, M. (2011). Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological Psychiatry*, **69**(12), e113–e125. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2011.03.028.
- CRAIG, A. M. a KANG, Y. (2007). Neurexin–neuroligin signaling in synapse development. *Current Opinion in Neurobiology*, **17**(1), 43–52. doi: 10.1016/J.CONB.2007.01.011.
- CRAWLEY, J. N. (2005). Designing mouse behavioral tasks relevant to autistic-like behaviors. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, **10**(4), 248–58. doi: 10.1002/mrdd.20039.

- DA SILVA ALVES, F., BOOT, E., SCHMITZ, N., NEDERVEEN, A., VORSTMAN, J., LAVINI, C., POWWELS, P. J., POWWELS, P., DE HAAN, L., LINSZEN, D. a VAN AMELSVOORT, T. (2011). Proton magnetic resonance spectroscopy in 22q11 deletion syndrome. *PLoS ONE*, **6**(8), e21685. doi: 10.1371/journal.pone.0021685.
- DAWSON, N., XIAO, X., McDONALD, M., HIGHAM, D. J., MORRIS, B. J. a PRATT, J. A. (2014). Sustained NMDA receptor hypofunction induces compromised neural systems integration and schizophrenia-like alterations in functional brain networks. *Cerebral Cortex*, **24**(2), 452–64. doi: 10.1093/cercor/bhs322.
- DEMYANENKO, G. P., HALBERSTADT, A. I., RAO, R. S. a MANESS, P. F. (2010). CHL1 cooperates with PAK1-3 to regulate morphological differentiation of embryonic cortical neurons. *Neuroscience*, **165**(1), 107–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.09.077.
- ENOMOTO, T., TSE, M. T. a FLORESCO, S. B. (2011). Reducing prefrontal gamma-aminobutyric acid activity induces cognitive, behavioral, and dopaminergic abnormalities that resemble schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **69**(5), 432–41. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.09.038.
- EVERS, L. J. M., CURFS, L. M., BAKKER, J. A., BOOT, E., DA SILVA ALVES, F., ABELING, N., BIERAU, J., DRUKKER, M. a VAN AMELSVOORT, T. A. (2014). Serotonergic, noradrenergic and dopaminergic markers are related to cognitive function in adults with 22q11 deletion syndrome. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, **17**(8), 1159–65. doi: 10.1017/S1461145714000376.
- FADOK, J. P., DICKERSON, T. M. K. a PALMITER, R. D. (2009). Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning. *Journal of Neuroscience*, **29**(36), 11089–97. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1616-09.2009.
- FEJGIN, K., NIELSEN, J., BIRKNOW, M. R., BASTLUND, J. F., NIELSEN, V., LAURIDSEN, J. B., STEFANSSON, H., STEINBERG, S., SORENSEN, H. B., MORTENSEN, T. E., LARSEN, P. H., KLEWE, I. V., RASMUSSEN, S. V., STEFANSSON, K., WERGE, T. M., KALLUNKI, P., CHRISTENSEN, K. V. a DIDRIKSEN, M. (2014). A mouse model that recapitulates cardinal features of the 15q13.3 microdeletion syndrome including schizophrenia- and epilepsy-related alterations. *Biological Psychiatry*, **76**(2), 128–37. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.08.014.
- FORSINGDAL, A., FEJGIN, K., NIELSEN, V., WERGE, T. a NIELSEN, J. (2016). 15q13.3 homozygous knockout mouse model display epilepsy-, autism- and schizophrenia-related phenotypes. *Translational Psychiatry*, **6**(7), e860. doi: 10.1038/TP.2016.125.
- FROMER, M., POCKLINGTON, A. J., KAVANAGH, D. H., WILLIAMS, H. J., DWYER, S., GORMLEY, P., GEORGIEVA, L., REES, E., PALTA, P., RUDERFER, D. M., CARRERA, N., HUMPHREYS, I., JOHNSON, J. S., ROUSSOS, P., BARKER, D. D., BANKS, E., MILANOVA, V., GRANT, S. G., HANNON, E., ROSE, S. A., CHAMBERT, K., MAHAJAN, M., SCOLNICK, E. M., MORAN, J. L., KIROV, G., PALOTIE, A., MCCARROLL, S. A.,

- HOLMANS, P., SKLAR, P., OWEN, M. J., PURCELL, S. M. a O'DONOVAN, M. C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, **506**(7487), 179–84. doi: 10.1038/nature12929.
- GAEBEL, W., BARCH, D. M., BUSTILLO, J., GUR, R. E., HECKERS, S., MALASPINA, D., OWEN, M. J., SCHULTZ, S., TSUANG, M., VAN OS, J. a CARPENTER, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, **150**(1), 3–10. doi: 10.1016/J.SCHRES.2013.05.028.
- GASS, N., WEBER-FAHR, W., SARTORIUS, A., BECKER, R., DIDRIKSEN, M., STENSBØL, T. B., BASTLUND, J. F., MEYER-LINDENBERG, A. a SCHWARZ, A. J. (2016). An acetylcholine alpha7 positive allosteric modulator rescues a schizophrenia-associated brain endophenotype in the 15q13.3 microdeletion, encompassing *CHRNA7*. *European Neuropsychopharmacology*, **26**(7), 1150–60. doi: 10.1016/J.EURONEURO.2016.03.013.
- GIRIRAJAN, S., ROSENFELD, J. A., COOPER, G. M., ANTONACCI, F., SISWARA, P., ITSARA, A., VIVES, L., WALSH, T., MCCARTHY, S. E., BAKER, C., MEFFORD, H. C., KIDD, J. M., BROWNING, S. R., BROWNING, B. L., DICKEL, D. E., LEVY, D. L., BALLIF, B. C., PLATKY, K., FARBER, D. M., GOWANS, G. C., WETHERBEE, J. J., ASAMOAH, A., WEAVER, D. D., MARK, P. R., DICKERSON, J., GARG, B. P., ELLINGWOOD, S. A., SMITH, R., BANKS, V. C., SMITH, W., McDONALD, M. T., HOO, J. J., FRENCH, B. N., HUDSON, C., JOHNSON, J. P., OZMORE, J. R., MOESCHLER, J. B., SURTI, U., ESCOBAR, L. F., EL-KHECHEN, D., GORSKI, J. L., KUSSMANN, J., SALBERT, B., LACASSIE, Y., BISER, A., McDONALD-MCGINN, D. M., ZACKAI, E. H., DEARDORFF, M. A., SHAIKH, T. H., HAAN, E., FRIEND, K. L., FICHERA, M., ROMANO, C., GÉCZ, J., DELISI, L. E., SEBAT, J., KING, M.-C., SHAFFER, L. G. a EICHLER, E. E. (2010). A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nature Genetics*, **42**(3), 203–9. doi: 10.1038/ng.534.
- GLANTZ, L. A. a LEWIS, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **57**(1), 65–73. doi: doi:10.1001/archpsyc.57.1.65.
- GOLZIO, C., WILLER, J., TALKOWSKI, M. E., OH, E. C., TANIGUCHI, Y., JACQUEMONT, S., REYMOND, A., SUN, M., SAWA, A., GUSELLA, J. F., KAMIYA, A., BECKMANN, J. S. a KATSANIS, N. (2012). *KCTD13* is a major driver of mirrored neuroanatomical phenotypes of the 16p11.2 copy number variant. *Nature*, **485**(7398), 363–7. doi: 10.1038/nature11091.
- GONZÁLEZ-CASTRO, T. B., HERNÁNDEZ-DÍAZ, Y., JUÁREZ-ROJOP, I. E., LÓPEZ-NARVÁEZ, M. L., TOVILLA-ZÁRATE, C. A. a FRESAN, A. (2016). The role of a catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met genetic polymorphism in schizophrenia: A systematic review and updated meta-analysis on 32,816 subjects. *NeuroMolecular Medicine*, **18**(2), 216–31. doi: 10.1007/s12017-016-8392-z.
- GOTHELF, D., SCHNEIDER, M., GREEN, T., DEBBANÉ, M., FRISCH, A., GLASER, B.,

- ZILKHA, H., SCHAER, M., WEIZMAN, A. a ELIEZ, S. (2013). Risk factors and the evolution of psychosis in 22q11.2 deletion syndrome: A longitudinal 2-site study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, **52**(11), 1192–1203.e3. doi: 10.1016/J.JAAC.2013.08.008.
- GOTHELF, D., LAW, A. J., FRISCH, A., CHEN, J., ZARCHI, O., MICHAELOVSKY, E., REN-PATTERSON, R., LIPSKA, B. K., CARMEL, M., KOLACHANA, B., WEIZMAN, A. a WEINBERGER, D. R. (2014). Biological effects of *COMT* haplotypes and psychosis risk in 22q11.2 deletion syndrome. *Biological Psychiatry*, **75**(5), 406–13. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.07.021.
- GREER, P. L., HANAYAMA, R., BLOODGOOD, B. L., MARDINLY, A. R., LIPTON, D. M., FLAVELL, S. W., KIM, T.-K., GRIFFITH, E. C., WALDON, Z., MAEHR, R., PLOEGH, H. L., CHOWDHURY, S., WORLEY, P. F., STEEN, J. a GREENBERG, M. E. (2010). The Angelman Syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc. *Cell*, **140**(5), 704–16. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.026.
- GROZEVA, D., CONRAD, D. F., BARNES, C. P., HURLES, M., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., CRADDOCK, N. a KIROV, G. (2012). Independent estimation of the frequency of rare CNVs in the UK population confirms their role in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **135**(1-3), 1–7. doi: 10.1016/J.SCHRES.2011.11.004.
- GU, W., ZHANG, F. a LUPSKI, J. R. (2008). Mechanisms for human genomic rearrangements. *PathoGenetics*, **1**(1), 4. doi: 10.1186/1755-8417-1-4.
- GUHA, S., REES, E., DARVASI, A., IVANOV, D., IKEDA, M., BERGEN, S. E., MAGNUS-SON, P. K., CORMICAN, P., MORRIS, D., GILL, M., CICHON, S., ROSENFELD, J. A., LEE, A., GREGERSEN, P. K., KANE, J. M., MALHOTRA, A. K., RIETSCHER, M., NÖT- HEN, M. M., DEGENHARDT, F., PRIEBE, L., BREUER, R., STROHMAIER, J., RUDERFER, D. M., MORAN, J. L., CHAMBERT, K. D., SANDERS, A. R., SHI, J., KENDLER, K., RILEY, B., O'NEILL, T., WALSH, D., MALHOTRA, D., CORVIN, A., PURCELL, S., SK- LAR, P., IWATA, N., HULTMAN, C. M., SULLIVAN, P. F., SEBAT, J., MCCARTHY, S., GEJMAN, P. V., LEVINSON, D. F., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., LENCZ, T., KI- ROV, G., MOLECULAR GENETICS OF SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM a WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM 2 (2013). Implication of a rare deletion at distal 16p11.2 in schizophrenia. *JAMA psychiatry*, **70**(3), 253–60. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.71.
- GUR, R. E., COWELL, P. E., LATSHAW, A., TURETSKY, B. I., GROSSMAN, R. I., ARNOLD, S. E., BILKER, W. B. a GUR, R. C. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **57**(8), 761–8. doi: 10.1001/archpsyc.57.8.761.
- HARRISON, P. J. a WEINBERGER, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, **10**(1), 40–68. doi: 10.1038/sj.mp.4001558.

- HASHIMOTO, R., HASHIMOTO, H., SHINTANI, N., CHIBA, S., HATTORI, S., OKADA, T., NAKAJIMA, M., TANAKA, K., KAWAGISHI, N., NEMOTO, K., MORI, T., OHNISHI, T., NOGUCHI, H., HORI, H., SUZUKI, T., IWATA, N., OZAKI, N., NAKABAYASHI, T., SAITOH, O., KOSUGA, A., TATSUMI, M., KAMIJIMA, K., WEINBERGER, D. R., KUNUGI, H. a BABA, A. (2007). Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **12**(11), 1026–32. doi: 10.1038/sj.mp.4001982.
- HASTINGS, P. J., LUPSKI, J. R., ROSENBERG, S. M. a IRA, G. (2009). Mechanisms of change in gene copy number. *Nature reviews Genetics*, **10**(8), 551–64. doi: 10.1038/nrg2593.
- HIDDING, E., SWAAB, H., DE SONNEVILLE, L., VAN ENGELAND, H. a VORSTMAN, J. (2016). The role of COMT and plasma proline in the variable penetrance of autistic spectrum symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Clinical Genetics*, **90**(5), 420–7. doi: 10.1111/cge.12766.
- HILKER, R., HELENIUS, D., FAGERLUND, B., SKYTTE, A., CHRISTENSEN, K., WERGE, T. M., NORDENTOFT, M. a GLENTHØJ, B. (2018). Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the nationwide Danish twin register. *Biological Psychiatry*, **83**(6), 492–8. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2017.08.017.
- HOWARD, M. A., ELIAS, G. M., ELIAS, L. A. B., SWAT, W. a NICOLL, R. A. (2010). The role of SAP97 in synaptic glutamate receptor dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**(8), 3805–10. doi: 10.1073/pnas.0914422107.
- HOWES, O. D. a KAPUR, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, **35**(3), 549–62. doi: 10.1093/schbul/sbp006.
- IKEDA, M., ALEKSIC, B., KIROV, G., KINOSHITA, Y., YAMANOUCHI, Y., KITAJIMA, T., KAWASHIMA, K., OKOCHI, T., KISHI, T., ZAHARIEVA, I., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., OZAKI, N. a IWATA, N. (2010). Copy number variation in schizophrenia in the Japanese population. *Biological Psychiatry*, **67**(3), 283–6. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2009.08.034.
- INGASON, A., RUJESCU, D., CICHON, S., SIGURDSSON, E., SIGMUNDSSON, T., PIETILÄINEN, O. P. H., BUIZER-VOSKAMP, J. E., STRENGMAN, E., FRANCK, C., MUGLIA, P., GYLFASSON, A., GUSTAFSSON, O., OLASON, P. I., STEINBERG, S., HANSEN, T., JAKOBSEN, K. D., RASMUSSEN, H. B., GIEGLING, I., MÖLLER, H.-J., HARTMANN, A., CROMBIE, C., FRASER, G., WALKER, N., LONNQVIST, J., SUVISAARI, J., TUULIOHENRIKSSON, A., BRAMON, E., KIEMENEY, L. A., FRANKE, B., MURRAY, R., VASSOS, E., TOULOPOULOU, T., MÜHLEISEN, T. W., TOSATO, S., RUGGERI, M., DJUROVIC, S., ANDREASSEN, O. A., ZHANG, Z., WERGE, T., OPHOFF, R. A., GROUP INVESTIGATORS, RIETSCHEL, M., NÖTHEN, M. M., PETURSSON, H., STEFANSSON, H., PELTONEN, L., COLLIER, D., STEFANSSON, K. a ST CLAIR, D. M. (2011a). Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **16**(1), 17–25. doi: 10.1038/mp.2009.101.

- INGASON, A., KIROV, G., GIEGLING, I., HANSEN, T., ISLES, A. R., JAKOBSEN, K. D., KRISTINSSON, K. T., LE ROUX, L., GUSTAFSSON, O., CRADDOCK, N., MÖLLER, H.-J., MCQUILLIN, A., MUGLIA, P., CICHON, S., RIETSCHER, M., OPHOFF, R. A., DJUROVIC, S., ANDREASSEN, O. A., PIETILÄINEN, O. P., PELTONEN, L., DEMPSTER, E., COLLIER, D. A., ST. CLAIR, D., RASMUSSEN, H. B., GLENTHØJ, B. Y., KIEMENEY, L. A., FRANKE, B., TOSATO, S., BONETTO, C., SAEMUNDSEN, E., HREIDARSSON, S. J., NÖTHEN, M. M., GURLING, H., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., SIGURDSSON, E., PETURSSON, H., STEFANSSON, H., RUJESCU, D., STEFANSSON, K., WERGE, T. a WERGE, T. (2011b). Maternally derived microduplications at 15q11-q13: Implication of imprinted genes in psychotic illness. *American Journal of Psychiatry*, **168**(4), 408–17. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09111660.
- INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, **455**(7210), 237–41. doi: 10.1038/nature07239.
- JAGANNATH, V., GERSTENBERG, M., CORRELL, C. U., WALITZA, S. a GRÜNBLATT, E. (2018). A systematic meta-analysis of the association of Neuregulin 1 (*NRG1*), D-amino acid oxidase (*DAO*), and DAO activator (*DAOA*)/*G72* polymorphisms with schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, **125**(1), 89–102. doi: 10.1007/s00702-017-1782-z.
- KARAYIORGOU, M., ALTEMUS, M., GALKE, B. L., GOLDMAN, D., MURPHY, D. L., OTT, J. a GOGOS, J. A. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**(9), 4572–5. doi: 10.1073/pnas.94.9.4572.
- KIMURA, H., TANAKA, S., KUSHIMA, I., KOIDE, T., BANNO, M., KIKUCHI, T., NAKAMURA, Y., SHIINO, T., YOSHIMI, A., OYA-ITO, T., XING, J., WANG, C., TAKASAKI, Y., ALEKSIC, B., OKADA, T., IKEDA, M., INADA, T., IIDAKA, T., IWATA, N. a OZAKI, N. (2015a). Association study of *BCL9* gene polymorphism rs583583 with schizophrenia and negative symptoms in Japanese population. *Scientific Reports*, **5**(1), 15705. doi: 10.1038/srep15705.
- KIMURA, H., TSUBOI, D., WANG, C., KUSHIMA, I., KOIDE, T., IKEDA, M., IWAYAMA, Y., TOYOTA, T., YAMAMOTO, N., KUNIMOTO, S., NAKAMURA, Y., YOSHIMI, A., BANNO, M., XING, J., TAKASAKI, Y., YOSHIDA, M., ALEKSIC, B., UNO, Y., OKADA, T., IIDAKA, T., INADA, T., SUZUKI, M., UJIKE, H., KUNUGI, H., KATO, T., YOSHIKAWA, T., IWATA, N., KAIBUCHI, K. a OZAKI, N. (2015b). Identification of rare, single-nucleotide mutations in *NDE1* and their contributions to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin*, **41**(3), 744–53. doi: 10.1093/schbul/sbu147.
- KIRCHHOFF, M., ROSE, H. a LUNDSTEEN, C. (2001). High resolution comparative genomic hybridisation in clinical cytogenetics. *Journal of Medical Genetics*, **38**(11), 740–4. doi: 10.1136/jmg.38.11.740.
- KIROV, G., GUMUS, D., CHEN, W., NORTON, N., GEORGIEVA, L., SARI, M., O'DONOVAN,

- M. C., ERDOGAN, F., OWEN, M. J., ROPERS, H.-H. a ULLMANN, R. (2007). Comparative genome hybridization suggests a role for *NRXN1* and *APBA2* in schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, **17**(3), 458–65. doi: 10.1093/hmg/ddm323.
- KIROV, G., POCKLINGTON, A. J., HOLMANS, P., IVANOV, D., IKEDA, M., RUDERFER, D., MORAN, J., CHAMBERT, K., TONCHEVA, D., GEORGIEVA, L., GROZEVA, D., FJODOROVA, M., WOLLERTON, R., REES, E., NIKOLOV, I., VAN DE LAGEMAAT, L. N., BAYÉS, A., FERNANDEZ, E., OLASON, P. I., BÖTTCHER, Y., KOMIYAMA, N. H., COLLINS, M. O., CHOUDHARY, J., STEFANSSON, K., STEFANSSON, H., GRANT, S. G., PURCELL, S., SKLAR, P., O'DONOVAN, M. C. a OWEN, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **17**(2), 142–53. doi: 10.1038/mp.2011.154.
- KIROV, G., GROZEVA, D., NORTON, N., IVANOV, D., MANTRIPRAGADA, K. K., HOLMANS, P., INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM, WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, CRADDOCK, N., OWEN, M. J. a O'DONOVAN, M. C. (2009a). Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, **18**(8), 1497–503. doi: 10.1093/hmg/ddp043.
- KIROV, G., RUJESCU, D., INGASON, A., COLLIER, D. A., O'DONOVAN, M. C. a OWEN, M. J. (2009b). Neurexin 1 (*NRXN1*) deletions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **35**(5), 851–4. doi: 10.1093/schbul/sbp079.
- KRYSTAL, J. H., KARPER, L. P., SEIBYL, J. P., FREEMAN, G. K., DELANEY, R., BREMNER, J. D., HENINGER, G. R., BOWERS, M. B. a CHARNEY, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, **51**(3), 199–214. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950030035004.
- KURTZ, M. M., MOBERG, P. J., GUR, R. C. a GUR, R. E. (2001). Approaches to cognitive remediation of neuropsychological deficits in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, **11**(4), 197–210. doi: 10.1023/A:1012953108158.
- KUSENDA, M., VACIC, V., MALHOTRA, D., RODGERS, L., PAVON, K., METH, J., KUMAR, R. A., CHRISTIAN, S. L., PEETERS, H., CHO, S. S., ADDINGTON, A., RAPOPORT, J. L. a SEBAT, J. (2015). The influence of microdeletions and microduplications of 16p11.2 on global transcription profiles. *Journal of Child Neurology*, **30**(14), 1947–53. doi: 10.1177/0883073815602066.
- LEVINSON, D. F., DUAN, J., OH, S., WANG, K., SANDERS, A. R., SHI, J., ZHANG, N., MOWRY, B. J., OLINCY, A., AMIN, F., CLONINGER, C. R., SILVERMAN, J. M., BUCCOLA, N. G., BYERLEY, W. F., BLACK, D. W., KENDLER, K. S., FREEDMAN, R., DUDBRIDGE, F., PE'ER, I., HAKONARSON, H., BERGEN, S. E., FANOUS, A. H., HOLMANS, P. A. a GEJMAN, P. V. (2011). Copy number variants in schizophrenia: Confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and *VIPR2* duplications.

- American Journal of Psychiatry*, **168**(3), 302–16. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10060876.
- LI, J., ZHOU, G., JI, W., FENG, G., ZHAO, Q., LIU, J., LI, T., LI, Y., CHEN, P., ZENG, Z., WANG, T., HU, Z., ZHENG, L., WANG, Y., SHEN, Y., HE, L. a SHI, Y. (2011). Common variants in the *BCL9* gene conferring risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, **68**(3), 232–40. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1.
- LI, Z., CHEN, J., XU, Y., YI, Q., JI, W., WANG, P., SHEN, J., SONG, Z., WANG, M., YANG, P., WANG, Q., FENG, G., LIU, B., SUN, W., XU, Q., LI, B., HE, L., HE, G., LI, W., WEN, Z., LIU, K., HUANG, F., ZHOU, J., JI, J., LI, X. a SHI, Y. (2016). Genome-wide analysis of the role of copy number variation in schizophrenia risk in Chinese. *Biological Psychiatry*, **80**(4), 331–7. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2015.11.012.
- LI, Z., CHEN, J., YU, H., HE, L., XU, Y., ZHANG, D., YI, Q., LI, C., LI, X., SHEN, J., SONG, Z., JI, W., WANG, M., ZHOU, J., CHEN, B., LIU, Y., WANG, J., WANG, P., YANG, P., WANG, Q., FENG, G., LIU, B., SUN, W., LI, B., HE, G., LI, W., WAN, C., XU, Q., LI, W., WEN, Z., LIU, K., HUANG, F., JI, J., RIPKE, S., YUE, W., SULLIVAN, P. F., O'DONOVAN, M. C. a SHI, Y. (2017). Genome-wide association analysis identifies 30 new susceptibility loci for schizophrenia. *Nature Genetics*, **49**(11), 1576–83. doi: 10.1038/ng.3973.
- LIAO, H.-M., CHAO, Y.-L., HUANG, A.-L., CHENG, M.-C., CHEN, Y.-J., LEE, K.-F., FANG, J.-S., HSU, C.-H. a CHEN, C.-H. (2012). Identification and characterization of three inherited genomic copy number variations associated with familial schizophrenia. *Schizophrenia Research*, **139**(1-3), 229–36. doi: 10.1016/J.SCHRES.2012.05.015.
- LUPSKI, J. R. (1998). Genomic disorders: Structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends in Genetics*, **14**(10), 417–22. doi: 10.1016/S0168-9525(98)01555-8.
- LUTKENHOFF, E. S., VAN ERP, T. G., THOMAS, M. A., THERMAN, S., MANNINEN, M., HUTTUNEN, M. O., KAPRIO, J., LÖNNQVIST, J., O'NEILL, J. a CANNON, T. D. (2010). Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **15**(3), 308–18. doi: 10.1038/mp.2008.87.
- MAGRI, C., SACCHETTI, E., TRAVERSA, M., VALSECCHI, P., GARDELLA, R., BONVICINI, C., MINELLI, A., GENNARELLI, M. a BARLATI, S. (2010). New copy number variations in schizophrenia. *PLoS ONE*, **5**(10), e13422. doi: 10.1371/journal.pone.0013422.
- MALHOTRA, M.D., A., PINALS, D. A., ADLER, C. M., ELMAN, I., CLIFTON, A., PICKAR, D. a BREIER, A. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, **17**(3), 141–50. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00036-5.
- MARSHALL, C. R., HOWRIGAN, D. P., MERICCO, D., THIRUVAHINDRAPURAM, B., WU, W., GREER, D. S., ANTAKI, D., SHETTY, A., HOLMANS, P. A., PINTO, D., GUJRAL, M., BRANDLER, W. M., MALHOTRA, D., WANG, Z., FAJARADO, K. V. F., MAILE,

M. S., RIPKE, S., AGARTZ, I., ALBUS, M., ALEXANDER, M., AMIN, F., ATKINS, J., BACANU, S. A., BELLIVEAU, R. A., BERGEN, S. E., BERTALAN, M., BEVILACQUA, E., BIGDELI, T. B., BLACK, D. W., BRUGGEMAN, R., BUCCOLA, N. G., BUCKNER, R. L., BULIK-SULLIVAN, B., BYERLEY, W., CAHN, W., CAI, G., CAIRNS, M. J., CAMPION, D., CANTOR, R. M., CARR, V. J., CARRERA, N., CATTS, S. V., CHAMBERT, K. D., CHENG, W., CLONINGER, C. R., COHEN, D., CORMICAN, P., CRADDOCK, N., CRESPO-FACORRO, B., CROWLEY, J. J., CURTIS, D., DAVIDSON, M., DAVIS, K. L., DEGENHARDT, F., DEL FAVERO, J., DELISI, L. E., DIKEOS, D., DINAN, T., DJUROVIC, S., DONOHOE, G., DRAPEAU, E., DUAN, J., DUDBRIDGE, F., EICHHAMMER, P., ERIKSSON, J., ESCOTT-PRICE, V., ESSIUX, L., FANOUS, A. H., FARH, K.-H., FARRELL, M. S., FRANK, J., FRANKE, L., FREEDMAN, R., FREIMER, N. B., FRIEDMAN, J. I., FORSTNER, A. J., FROMER, M., GENOVESE, G., GEORGIEVA, L., GERSHON, E. S., GIEGLING, I., GIUSTI-RODRÍGUEZ, P., GODARD, S., GOLDSTEIN, J. I., GRATTEN, J., DE HAAN, L., HAMSHERE, M. L., HANSEN, M., HANSEN, T., HAROUTUNIAN, V., HARTMANN, A. M., HENSKENS, F. A., HERMS, S., HIRSCHHORN, J. N., HOFFMANN, P., HOFMAN, A., HUANG, H., IKEDA, M., JOA, I., KÄHLER, A. K., KAHN, R. S., KALAYDJIEVA, L., KARJALAINEN, J., KAVANAGH, D., KELLER, M. C., KELLY, B. J., KENNEDY, J. L., KIM, Y., KNOWLES, J. A., KONTE, B., LAURENT, C., LEE, P., LEE, S. H., LEGGE, S. E., LERER, B., LEVY, D. L., LIANG, K.-Y., LIEBERMAN, J., LÖNNQVIST, J., LOUGHLAND, C. M., MAGNUSSON, P. K. E., MAHER, B. S., MAIER, W., MALLET, J., MATTHEISEN, M., MATTINGSDAL, M., MCCARLEY, R. W., McDONALD, C., MCINTOSH, A. M., MEIER, S., MEIJER, C. J., MELLE, I., MESHOLAM-GATELY, R. I., METSPALU, A., MICHIE, P. T., MILANI, L., MILANOVA, V., MOKRAB, Y., MORRIS, D. W., MÜLLER-MYHSOK, B., MURPHY, K. C., MURRAY, R. M., MYIN-GERMEYS, I., NENADIC, I., NERTNEY, D. A., NESTADT, G., NICODEMUS, K. K., NISENBAUM, L., NORDIN, A., O'CALLAGHAN, E., O'DUSHLAINE, C., OH, S.-Y., OLINCY, A., OLSEN, L., O'NEILL, F. A., VAN OS, J., PANTELIS, C., PAPADIMITRIOU, G. N., PARKHOMENKO, E., PATO, M. T., PAUNIO, T., PERKINS, D. O., PERS, T. H., PIETILÄINEN, O., PIMM, J., POCKLINGTON, A. J., POWELL, J., PRICE, A., PULVER, A. E., PURCELL, S. M., QUESTED, D., RASMUSSEN, H. B., REICHENBERG, A., REIMERS, M. A., RICHARDS, A. L., ROFFMAN, J. L., ROUSSOS, P., RUDERFER, D. M., SALOMAA, V., SANDERS, A. R., SAVITZ, A., SCHALL, U., SCHULZE, T. G., SCHWAB, S. G., SCOLNICK, E. M., SCOTT, R. J., SEIDMAN, L. J., SHI, J., SILVERMAN, J. M., SMOLLER, J. W., SÖDERMAN, E., SPENCER, C. C. A., STAHL, E. A., STRENGMAN, E., STROHMAIER, J., STROUP, T. S., SUVISAARI, J., SVRAKIC, D. M., SZATKIEWICZ, J. P., THIRUMALAI, S., TOONEY, P. A., VEIJOLA, J., VISSCHER, P. M., WADDINGTON, J., WALSH, D., WEBB, B. T., WEISER, M., WILDENAUER, D. B., WILLIAMS, N. M., WILLIAMS, S., WITT, S. H., WOLEN, A. R., WORMLEY, B. K., WRAY, N. R., WU, J. Q., ZAI,

- C. C., ADOLFSSON, R., ANDREASSEN, O. A., BLACKWOOD, D. H. R., BRAMON, E., BUXBAUM, J. D., CICHON, S., COLLIER, D. A., CORVIN, A., DALY, M. J., DARVASI, A., DOMENICI, E., ESKO, T., GEJMAN, P. V., GILL, M., GURLING, H., HULTMAN, C. M., IWATA, N., JABLENSKY, A. V., JÖNSSON, E. G., KENDLER, K. S., KIROV, G., KNIGHT, J., LEVINSON, D. F., LI, Q. S., MCCARROLL, S. A., MCQUILLIN, A., MORAN, J. L., MOWRY, B. J., NÖTHEN, M. M., OPHOFF, R. A., OWEN, M. J., PALOTIE, A., PATO, C. N., PETRYSHEN, T. L., POSTHUMA, D., RIETSCHER, M., RILEY, B. P., RUJESCU, D., SKLAR, P., ST CLAIR, D., WALTERS, J. T. R., WERGE, T., SULLIVAN, P. F., O'DONOVAN, M. C., SCHERER, S. W., NEALE, B. M., SEBAT, J., SEBAT, J. a CNV AND SCHIZOPHRENIA WORKING GROUPS OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature Genetics*, **49**(1), 27–35. doi: 10.1038/ng.3725.
- MCCARTHY, S. E., MAKAROV, V., KIROV, G., ADDINGTON, A. M., MCCLELLAN, J., YOON, S., PERKINS, D. O., DICKEL, D. E., KUSENDA, M., KRASTOSHEVSKY, O., KRAUSE, V., KUMAR, R. A., GROZEVA, D., MALHOTRA, D., WALSH, T., ZACKAI, E. H., KAPLAN, P., GANESH, J., KRANTZ, I. D., SPINNER, N. B., ROCCANOVA, P., BHANDARI, A., PAVON, K., LAKSHMI, B., LEOTTA, A., KENDALL, J., LEE, Y.-H., VACIC, V., GARY, S., IAKOUCHEVA, L. M., CROW, T. J., CHRISTIAN, S. L., LIEBERMAN, J. A., STROUP, T. S., LEHTIMÄKI, T., PUURA, K., HALDEMAN-ENGLERT, C., PEARL, J., GOODELL, M., WILLOUR, V. L., DEROSSE, P., STEELE, J., KASSEM, L., WOLFF, J., CHITKARA, N., MCMAHON, F. J., MALHOTRA, A. K., POTASH, J. B., SCHULZE, T. G., NÖTHEN, M. M., CICHON, S., RIETSCHER, M., LEIBENLUFT, E., KUSTANOVICH, V., LAJONCHERE, C. M., SUTCLIFFE, J. S., SKUSE, D., GILL, M., GALLAGHER, L., MENDELL, N. R., WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, CRADDOCK, N., OWEN, M. J., O'DONOVAN, M. C., SHAIKH, T. H., SUSSER, E., DELISI, L. E., SULLIVAN, P. F., DEUTSCH, C. K., RAPOPORT, J., LEVY, D. L., KING, M.-C. a SEBAT, J. (2009). Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nature Genetics*, **41**(11), 1223–7. doi: 10.1038/ng.474.
- MCDONALD-MCGINN, D. M., SULLIVAN, K. E., MARINO, B., PHILIP, N., SWILLEN, A., VORSTMAN, J. A. S., ZACKAI, E. H., EMANUEL, B. S., VERMEESCH, J. R., MORROW, B. E., SCAMBLER, P. J. a BASSETT, A. S. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **1**, 1–19. doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
- MEFFORD, H. C., SHARP, A. J., BAKER, C., ITSARA, A., JIANG, Z., BUYSSE, K., HUANG, S., MALONEY, V. K., CROLLA, J. A., BARALLE, D., COLLINS, A., MERCER, C., NORGA, K., DE RAVEL, T., DEVRIENDT, K., BONGERS, E. M., DE LEEUW, N., REARDON, W., GIMELLI, S., BENA, F., HENNEKAM, R. C., MALE, A., GAUNT, L., CLAYTON-SMITH, J., SIMONIC, I., PARK, S. M., MEHTA, S. G., NIK-ZAINAL, S., WOODS, C. G., FIRTH, H. V., PARKIN, G., FICHERA, M., REITANO, S., GIUDICE, M. L., LI, K. E., CASUGA, I.,

- BROOMER, A., CONRAD, B., SCHWERZMANN, M., RÄBER, L., GALLATI, S., STRIANO, P., COPPOLA, A., TOLMIE, J. L., TOBIAS, E. S., LILLEY, C., ARMENGOL, L., SPYSSCHAERT, Y., VERLOO, P., DE COENE, A., GOOSSENS, L., MORTIER, G., SPELEMAN, F., VAN BINSBERGEN, E., NELEN, M. R., HOCHSTENBACH, R., POOT, M., GALLAGHER, L., GILL, M., MCCLELLAN, J., KING, M.-C., REGAN, R., SKINNER, C., STEVENSON, R. E., ANTONARAKIS, S. E., CHEN, C., ESTIVILL, X., MENTEN, B., GIMELLI, G., GRIBBLE, S., SCHWARTZ, S., SUTCLIFFE, J. S., WALSH, T., KNIGHT, S. J., SEBAT, J., ROMANO, C., SCHWARTZ, C. E., VELTMAN, J. A., DE VRIES, B. B., VERMEESCH, J. R., BARBER, J. C., WILLATT, L., TASSABEHJI, M. a EICHLER, E. E. (2008). Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *New England Journal of Medicine*, **359**(16), 1685–99. doi: 10.1056/NEJMoa0805384.
- MELHEM, N., MIDDLETON, F., MCFADDEN, K., KLEI, L., FARAONE, S. V., VINOGRADOV, S., TIOBECH, J., YANO, V., KUARTEI, S., ROEDER, K., BYERLEY, W., DEVLIN, B. a MYLES-WORSLEY, M. (2011). Copy number variants for schizophrenia and related psychotic disorders in Oceanic Palau: risk and transmission in extended pedigrees. *Biological Psychiatry*, **70**(12), 1115–21. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.08.009.
- MISSLER, M., ZHANG, W., ROHLMANN, A., KATTENSTROTH, G., HAMMER, R. E., GOTTMANN, K. a SÜDHOF, T. C. (2003). α -Neurexins couple Ca^{2+} channels to synaptic vesicle exocytosis. *Nature*, **423**(6943), 939–48. doi: 10.1038/nature01755.
- MORENO-DE-LUCA, D., SGENE CONSORTIUM, MULLE, J. G., SIMONS SIMPLEX COLLECTION GENETICS CONSORTIUM, KAMINSKY, E. B., SANDERS, S. J., GENESTAR, MYERS, S. M., ADAM, M. P., PAKULA, A. T., EISENHAUER, N. J., UHAS, K., WEIK, L., GUY, L., CARE, M. E., MOREL, C. F., BONI, C., SALBERT, B. A., CHANDRAREDDY, A., DEMMER, L. A., CHOW, E. W. C., SURTI, U., ARADHYA, S., PICKERING, D. L., GOLDEN, D. M., SANGER, W. G., ASTON, E., BROTHMAN, A. R., GLIEM, T. J., THORLAND, E. C., ACKLEY, T., IYER, R., HUANG, S., BARBER, J. C., CROLLA, J. A., WARREN, S. T., MARTIN, C. L. a LEDBETTER, D. H. (2010). Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, **87**(5), 618–30. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.10.004.
- MULLE, J. G. (2015). The 3q29 deletion confers >40-fold increase in risk for schizophrenia. *Molecular psychiatry*, **20**(9), 1028–9. doi: 10.1038/mp.2015.76.
- MULLE, J. G., DODD, A. F., McGRATH, J. A., WOLYNYEC, P. S., MITCHELL, A. A., SHETTY, A. C., SOBREIRA, N. L., VALLE, D., RUDD, M. K., SATTEN, G., CUTLER, D. J., PULVER, A. E. a WARREN, S. T. (2010). Microdeletions of 3q29 confer high risk for schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics*, **87**(2), 229–36. doi: 10.1016/J.AJHG.2010.07.013.
- MULLE, J. G., PULVER, A. E., McGRATH, J. M., WOLYNYEC, P., DODD, A. F., CUTLER, D. J., SEBAT, J., MALHOTRA, D., NESTADT, G., CONRAD, D. F., HURLES, M., BARNES,

- C. P., IKEDA, M., IWATA, N., LEVINSON, D. F., GEJMAN, P. V., SANDERS, A. R., DUAN, J., MITCHELL, A. A., PETER, I., SKLAR, P., O'DUSHLAINE, C. T., GROZEVA, D., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., HULTMAN, C. M., KÄHLER, A. K., SULLIVAN, P. F., KIROV, G., WARREN, S. T. a WARREN, S. T. (2014). Reciprocal duplication of the Williams-Beuren syndrome deletion on chromosome 7q11.23 is associated with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, **75**(5), 371–7. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2013.05.040.
- NAGY, S., MAURER, G. W., HENTZE, J. L., ROSE, M., WERGE, T. M. a REWITZ, K. (2018). AMPK signaling linked to the schizophrenia-associated 1q21.1 deletion is required for neuronal and sleep maintenance. *PLoS Genetics*, **14**(12), e1007623. doi: 10.1371/journal.pgen.1007623.
- NAKAYAMA, A. Y., HARMS, M. B. a LUO, L. (2000). Small GTPases Rac and Rho in the maintenance of dendritic spines and branches in hippocampal pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, **20**(14), 5329–38. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-14-05329.2000.
- NEBEL, R. A., ZHAO, D., PEDROSA, E., KIRSCHEN, J., LACHMAN, H. M., ZHENG, D. a ABRAHAMS, B. S. (2016). Reduced *CYFIP1* in human neural progenitors results in dysregulation of schizophrenia and epilepsy gene networks. *PLoS ONE*, **11**(1), e0148039. doi: 10.1371/journal.pone.0148039.
- NEED, A. C., GE, D., WEALE, M. E., MAIA, J., FENG, S., HEINZEN, E. L., SHIANN, K. V., YOON, W., KASPERAVICIŪTE, D., GENNARELLI, M., STRITTMATTER, W. J., BONVICINI, C., ROSSI, G., JAYATHILAKE, K., COLA, P. A., MCEVOY, J. P., KEEFE, R. S. E., FISHER, E. M. C., ST JEAN, P. L., GIEGLING, I., HARTMANN, A. M., MÖLLER, H.-J., RUPPERT, A., FRASER, G., CROMBIE, C., MIDDLETON, L. T., ST CLAIR, D., ROSES, A. D., MUGLIA, P., FRANCK, C., RUJESCU, D., MELTZER, H. Y. a GOLDSTEIN, D. B. (2009). A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genetics*, **5**(2), e1000373. doi: 10.1371/journal.pgen.1000373.
- NI, X., VALENTE, J., AZEVEDO, M. H., PATO, M. T., PATO, C. N. a KENNEDY, J. L. (2007). Connexin 50 gene on human chromosome 1q21 is associated with schizophrenia in matched case control and family-based studies. *Journal of Medical Genetics*, **44**(8), 532–6. doi: 10.1136/jmg.2006.047944.
- NOOR, A., DUPUIS, L., MITTAL, K., LIONEL, A. C., MARSHALL, C. R., SCHERER, S. W., STOCKLEY, T., VINCENT, J. B., MENDOZA-LONDONO, R. a STAVROPOULOS, D. J. (2015). 15q11.2 duplication encompassing only the *UBE3A* gene is associated with developmental delay and neuropsychiatric phenotypes. *Human Mutation*, **36**(7), 689–93. doi: 10.1002/humu.22800.
- PATERLINI, M., ZAKHARENKO, S. S., LAI, W.-S., QIN, J., ZHANG, H., MUKAI, J., WESTPHAL, K. G. C., OLIVIER, B., SULZER, D., PAVLIDIS, P., SIEGELBAUM, S. A., KARAYIORGOU, M. a GOGOS, J. A. (2005). Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nature Neuroscience*,

8(11), 1586–94. doi: 10.1038/nm1562.

- PATHANIA, M., DAVENPORT, E. C., MUIR, J., SHEEHAN, D. F., LÓPEZ-DOMÉNECH, G. a KITTTLER, J. T. (2014). The autism and schizophrenia associated gene *CYFIP1* is critical for the maintenance of dendritic complexity and the stabilization of mature spines. *Translational Psychiatry*, **4**(3), e374. doi: 10.1038/tp.2014.16.
- PILOWSKY, L. S., BRESSAN, R. A., STONE, J. M., ERLANDSSON, K., MULLIGAN, R. S., KRYSTAL, J. H. a ELL, P. J. (2006). First *in vivo* evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry*, **11**(2), 118–9. doi: 10.1038/sj.mp.4001751.
- PURCELL, S. M., MORAN, J. L., FROMER, M., RUDERFER, D., SOLOVIEFF, N., ROUSOS, P., O’DUSHLAINE, C., CHAMBERT, K., BERGEN, S. E., KÄHLER, A., DUNCAN, L., STAHL, E., GENOVESE, G., FERNÁNDEZ, E., COLLINS, M. O., KOMIYAMA, N. H., CHOUDHARY, J. S., MAGNUSSON, P. K. E., BANKS, E., SHAKIR, K., GARIMELLA, K., FENNEL, T., DEPRISTO, M., GRANT, S. G. N., HAGGARTY, S. J., GABRIEL, S., SCOLNICK, E. M., LANDER, E. S., HULTMAN, C. M., SULLIVAN, P. F., MCCARROLL, S. A. a SKLAR, P. (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, **506**(7487), 185–90. doi: 10.1038/nature12975.
- QUINTERO-RIVERA, F., SHARIFI-HANNAUER, P. a MARTINEZ-AGOSTO, J. A. (2010). Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: Case report and review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **152A**(10), 2459–67. doi: 10.1002/ajmg.a.33573.
- REDON, R., ISHIKAWA, S., FITCH, K. R., FEUK, L., PERRY, G. H., ANDREWS, T. D., FIEGLER, H., SHAPERO, M. H., CARSON, A. R., CHEN, W., CHO, E. K., DALLAIRE, S., FREEMAN, J. L., GONZÁLEZ, J. R., GRATACÒS, M., HUANG, J., KALAITZOPOULOS, D., KOMURA, D., MACDONALD, J. R., MARSHALL, C. R., MEI, R., MONTGOMERY, L., NISHIMURA, K., OKAMURA, K., SHEN, F., SOMERVILLE, M. J., TCHINDA, J., VALSESIA, A., WOODWARK, C., YANG, F., ZHANG, J., ZERJAL, T., ZHANG, J., ARMENGOL, L., CONRAD, D. F., ESTIVILL, X., TYLER-SMITH, C., CARTER, N. P., ABURATANI, H., LEE, C., JONES, K. W., SCHERER, S. W. a HURLES, M. E. (2006). Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, **444**(7118), 444–54. doi: 10.1038/nature05329.
- REES, E., KIROV, G., SANDERS, A., WALTERS, J. T. R., CHAMBERT, K. D., SHI, J., SZATKIEWICZ, J., O’DUSHLAINE, C., RICHARDS, A. L., GREEN, E. K., JONES, I., DAVIES, G., LEGGE, S. E., MORAN, J. L., PATO, C., PATO, M., GENOVESE, G., LEVINSON, D., DUAN, J., MOY, W., GÖRING, H. H. H., MORRIS, D., CORMICAN, P., KENDLER, K. S., O’NEILL, F. A., RILEY, B., GILL, M., CORVIN, A., CRADDOCK, N., SKLAR, P., HULTMAN, C., SULLIVAN, P. F., GEJMAN, P. V., MCCARROLL, S. A., O’DONOVAN, M. C., OWEN, M. J. a OWEN, M. J. (2014a). Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, **19**(1), 37–40. doi: 10.1038/mp.2013.156.

- REES, E., WALTERS, J. T. R., CHAMBERT, K. D., O'DUSHLAINE, C., SZATKIEWICZ, J., RICHARDS, A. L., GEORGIEVA, L., MAHONEY-DAVIES, G., LEGGE, S. E., MORAN, J. L., GENOVESE, G., LEVINSON, D., MORRIS, D. W., CORMICAN, P., KENDLER, K. S., O'NEILL, F. A., RILEY, B., GILL, M., CORVIN, A., WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM, SKLAR, P., HULTMAN, C., PATO, C., PATO, M., SULLIVAN, P. F., GEJMAN, P. V., MCCARROLL, S. A., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J. a KIROV, G. (2014b). CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and *SLC1A1* and duplications at 1p36.33 and *CGNL1*. *Human Molecular Genetics*, **23**(6), 1669–76. doi: 10.1093/hmg/ddt540.
- REES, E., WALTERS, J. T. R., GEORGIEVA, L., ISLES, A. R., CHAMBERT, K. D., RICHARDS, A. L., MAHONEY-DAVIES, G., LEGGE, S. E., MORAN, J. L., MCCARROLL, S. A., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J. a KIROV, G. (2014c). Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *British Journal of Psychiatry*, **204**(2), 108–14. doi: 10.1192/bjp.bp.113.131052.
- REES, E., KENDALL, K., PARDIÑAS, A. F., LEGGE, S. E., POCKLINGTON, A., ESCOTT-PRICE, V., MACCABE, J. H., COLLIER, D. A., HOLMANS, P., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., WALTERS, J. T. R. a KIROV, G. (2016). Analysis of intellectual disability copy number variants for association with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, **73**(9), 963–9. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1831.
- RIPKE, S., O'DUSHLAINE, C., CHAMBERT, K., MORAN, J. L., KÄHLER, A. K., AKTERIN, S., BERGEN, S. E., COLLINS, A. L., CROWLEY, J. J., FROMER, M., KIM, Y., LEE, S. H., MAGNUSSON, P. K. E., SANCHEZ, N., STAHL, E. A., WILLIAMS, S., WRAY, N. R., XIA, K., BETTELLA, F., BORGLUM, A. D., BULIK-SULLIVAN, B. K., CORMICAN, P., CRADDOCK, N., DE LEEUW, C., DURMISHI, N., GILL, M., GOLIMBET, V., HAMSHERE, M. L., HOLMANS, P., HOUGAARD, D. M., KENDLER, K. S., LIN, K., MORRIS, D. W., MORS, O., MORTENSEN, P. B., NEALE, B. M., O'NEILL, F. A., OWEN, M. J., MILOVANCEVIC, M. P., POSTHUMA, D., POWELL, J., RICHARDS, A. L., RILEY, B. P., RUDERFER, D., RUJESCU, D., SIGURDSSON, E., SILAGADZE, T., SMIT, A. B., STEFANSSON, H., STEINBERG, S., SUVISAARI, J., TOSATO, S., VERHAGE, M., WALTERS, J. T., MULTICENTER GENETIC STUDIES OF SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM, LEVINSON, D. F., GEJMAN, P. V., KENDLER, K. S., LAURENT, C., MOWRY, B. J., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., PULVER, A. E., RILEY, B. P., SCHWAB, S. G., WILDENAUER, D. B., DUDBRIDGE, F., HOLMANS, P., SHI, J., ALBUS, M., ALEXANDER, M., CAMPION, D., COHEN, D., DIKEOS, D., DUAN, J., EICHHAMMER, P., GODARD, S., HANSEN, M., LERER, F. B., LIANG, K.-Y., MAIER, W., MALLET, J., NERTNEY, D. A., NESTADT, G., NORTON, N., O'NEILL, F. A., PAPADIMITRIOU, G. N., RIBBLE, R., SANDERS, A. R., SILVERMAN, J. M., WALSH, D., WILLIAMS, N. M., WORMLEY, B., PSYCHOSIS EN-DOPHENOTYPES INTERNATIONAL CONSORTIUM, ARRANZ, M. J., BAKKER, S., BENDER,

- S., BRAMON, E., COLLIER, D., CRESPO-FACORRO, B., HALL, J., IYEGBE, C., JABLONSKY, A., KAHN, R. S., KALAYDJIEVA, L., LAWRIE, S., LEWIS, C. M., LIN, K., LINSZEN, D. H., MATA, I., MCINTOSH, A., MURRAY, R. M., OPHOFF, R. A., POWELL, J., RUJESCU, D., VAN OS, J., WALSH, M., WEISBROD, M., WIERSMA, D., WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM 2, DONNELLY, P., BARROSO, I., BLACKWELL, J. M., BRAMON, E., BROWN, M. A., CASAS, J. P., CORVIN, A. P., DELOUKAS, P., DUNCANSON, A., JANKOWSKI, J., MARKUS, H. S., MATHEW, C. G., PALMER, C. N. A., PLOMIN, R., RAUTANEN, A., SAWCER, S. J., TREMBATH, R. C., VISWANATHAN, A. C., WOOD, N. W., SPENCER, C. C. A., BAND, G., BELLENGUEZ, C., FREEMAN, C., HELLENTHAL, G., GIANNOULATOU, E., PIRINEN, M., PEARSON, R. D., STRANGE, A., SU, Z., VUKCEVIC, D., DONNELLY, P., LANGFORD, C., HUNT, S. E., EDKINS, S., GWILLIAM, R., BLACKBURN, H., BUMPSTEAD, S. J., DRONOV, S., GILLMAN, M., GRAY, E., HAMMOND, N., JAYAKUMAR, A., MCCANN, O. T., LIDDLE, J., POTTER, S. C., RAVINDRARAJAH, R., RICKETTS, M., TASHAKKORI-GHANBARIA, A., WALLER, M. J., WESTON, P., WIDAA, S., WHITTAKER, P., BARROSO, I., DELOUKAS, P., MATHEW, C. G., BLACKWELL, J. M., BROWN, M. A., CORVIN, A. P., MCCARTHY, M. I., SPENCER, C. C. A., BRAMON, E., CORVIN, A. P., O'DONOVAN, M. C., STEFANSSON, K., SCOLNICK, E., PURCELL, S., MCCARROLL, S. A., SKLAR, P., HULTMAN, C. M. a SULLIVAN, P. F. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature Genetics*, **45**(10), 1150–9. doi: 10.1038/ng.2742.
- ROGDAKI, M., JAUHAR, S., MCCUTCHEON, R. a HOWES, O. (2016). Treatment-resistant schizophrenia in a patient with 17q12 duplication. *Biological Psychiatry*, **80**(4), e19–e20. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2015.10.001.
- ROUACH, N., AVIGNONE, E., MÊME, W., KOULAKOFF, A., VENANCE, L., BLOMSTRAND, F. a GIAUME, C. (2002). Gap junctions and connexin expression in the normal and pathological central nervous system. *Biology of the Cell*, **94**(7-8), 457–75. doi: 10.1016/S0248-4900(02)00016-3.
- RUJESCU, D., INGASON, A., CICHON, S., PIETILÄINEN, O. P. H., BARNES, M. R., TOULOPOULOU, T., PICCHIONI, M., VASSOS, E., ETTINGER, U., BRAMON, E., MURRAY, R., RUGGERI, M., TOSATO, S., BONETTO, C., STEINBERG, S., SIGURDSSON, E., SIGMUNDSSON, T., PETURSSON, H., GYLFASSON, A., OLASON, P. I., HARDARSSON, G., JONSDOTTIR, G. A., GUSTAFSSON, O., FOSSDAL, R., GIEGLING, I., MÖLLER, H.-J., HARTMANN, A. M., HOFFMANN, P., CROMBIE, C., FRASER, G., WALKER, N., LONQVIST, J., SUVISAARI, J., TUULIO-HENRIKSSON, A., DJUROVIC, S., MELLE, I., ANDREASSEN, O. A., HANSEN, T., WERGE, T., KIEMENEY, L. A., FRANKE, B., VELTMAN, J., BUIZER-VOSKAMP, J. E., GROUP INVESTIGATORS, SABATTI, C., OPHOFF, R. A., RIETSCHER, M., NÖTHEN, M. M., STEFANSSON, K., PELTONEN, L., ST CLAIR, D., STEFANSSON, H. a COLLIER, D. A. (2009). Disruption of the neurexin 1 gene is associated

- with schizophrenia. *Human Molecular Genetics*, **18**(5), 988–96. doi: 10.1093/hmg/ddn351.
- SAIGA, T., FUKUDA, T., MATSUMOTO, M., TADA, H., OKANO, H. J., OKANO, H. a NAKAYAMA, K. I. (2009). Fbxo45 forms a novel ubiquitin ligase complex and is required for neuronal development. *Molecular and Cellular Biology*, **29**(13), 3529–43. doi: 10.1128/MCB.00364-09.
- SAINI, S. M., MANCUSO, S. G., MOSTAID, M. S., LIU, C., PANTELIS, C., EVERALL, I. P. a BOUSMAN, C. A. (2017). Meta-analysis supports GWAS-implicated link between *GRM3* and schizophrenia risk. *Translational Psychiatry*, **7**(8), e1196. doi: 10.1038/tp.2017.172.
- SALMINEN, I., READ, S., HURD, P. a CRESPI, B. (2019). Genetic variation of *UBE3A* is associated with schizotypy in a population of typical individuals. *Psychiatry Research*, **275**, 94–9. doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2019.03.019.
- SAXENA, S., KKANI, P., RAMASUBRAMANIAN, C., KUMAR, S. G., MONISHA, R., PRASAD RAO, G. a MOHAN, K. N. (2019). Analysis of 15q11.2 CNVs in an Indian population with schizophrenia. *Annals of Human Genetics*, **83**(3), 187–91. doi: 10.1111/ahg.12300.
- SCHEEL, M., PROKSCHA, T., BAYERL, M., GALLINAT, J. a MONTAG, C. (2013). Myelination deficits in schizophrenia: Evidence from diffusion tensor imaging. *Brain Structure and Function*, **218**(1), 151–6. doi: 10.1007/s00429-012-0389-2.
- SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, **511**(7510), 421–7. doi: 10.1038/nature13595.
- SCHMIDT, M. J. a MIRNICS, K. (2015). Neurodevelopment, GABA System Dysfunction, and Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **40**(1), 190–206. doi: 10.1038/npp.2014.95.
- SCHNEIDER, M., DEBBANÉ, M., BASSETT, A. S., CHOW, E. W., FUNG, W. L. A., VAN DEN BREE, M. B., OWEN, M., MURPHY, K. C., NIARCHOU, M., KATES, W. R., ANTSEL, K. M., FREMONT, W., McDONALD-MCGINN, D. M., GUR, R. E., ZACKAI, E. H., VORSTMAN, J., DUIJFF, S. N., KLAASSEN, P. W., SWILLEN, A., GOTHELF, D., GREEN, T., WEIZMAN, A., AMELSVOORT, T. V., EVERS, L., BOOT, E., SHASHI, V., HOOPER, S. R., BEARDEN, C. E., JALBRZIKOWSKI, M., ARMANDO, M., VICARI, S., MURPHY, D. G., OUSLEY, O., CAMPBELL, L. E., SIMON, T. J., ELIEZ, S., SYNDROME, F. T. I. C. O. B. a IN 22Q11.2 DELETION, B. (2014). Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: Results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Psychiatry*, **171**(6), 627–39. doi: 10.1176/APPI.AJP.2013.13070864.
- SCHOSSE, A., FUCHS, K., LEISCH, F., BAILER, U., MESZAROS, K., LENZINGER, E., WILLINGER, U., STROBL, R., HEIDEN, A., GEBHARDT, C., KASPER, S., SIEGHART, W., HORNIK, K. a ASCHAUER, H. N. (2004). Possible linkage of schizophrenia and bipolar affective disorder to chromosome 3q29: A follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, **38**(3), 357–64. doi: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2003.11.004.

- SHAFFER, L. G. a LUPSKI, J. R. (2000). Molecular mechanisms for constitutional chromosomal rearrangements in humans. *Annual Review of Genetics*, **34**(1), 297–329. doi: 10.1146/annurev.genet.34.1.297.
- SHAWLOT, W. a BEHRINGER, R. R. (1995). Requirement for LIM1 in head-organizer function. *Nature*, **374**(6521), 425–30. doi: 10.1038/374425a0.
- SHEWARD, W. J., LUTZ, E. M. a HARMAR, A. J. (1995). The distribution of vasoactive intestinal peptide2 receptor messenger RNA in the rat brain and pituitary gland as assessed by in situ hybridization. *Neuroscience*, **67**(2), 409–18. doi: 10.1016/0306-4522(95)00048-N.
- SHIN, E.-Y., SHIM, E.-S., LEE, C.-S., KIM, H. K. a KIM, E.-G. (2009). Phosphorylation of RhoGDI1 by p21-activated kinase 2 mediates basic fibroblast growth factor-stimulated neurite outgrowth in PC12 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **379**(2), 384–9. doi: 10.1016/J.BBRC.2008.12.066.
- SHINAWI, M., LIU, P., KANG, S.-H. L., SHEN, J., BELMONT, J. W., SCOTT, D. A., PROBST, F. J., CRAIGEN, W. J., GRAHAM, B. H., PURSLEY, A., CLARK, G., LEE, J., PROUD, M., STOCCO, A., RODRIGUEZ, D. L., KOZEL, B. A., SPARAGANA, S., ROEDER, E. R., MCGREW, S. G., KURCZYNSKI, T. W., ALLISON, L. J., AMATO, S., SAVAGE, S., PATEL, A., STANKIEWICZ, P., BEAUDET, A. L., CHEUNG, S. W. a LUPSKI, J. R. (2010). Recurrent reciprocal 16p11.2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. *Journal of Medical Genetics*, **47**(5), 332–41. doi: 10.1136/jmg.2009.073015.
- SKUDLARSKI, P., JAGANNATHAN, K., ANDERSON, K., STEVENS, M. C., CALHOUN, V. D., SKUDLARSKA, B. A. a PEARLSON, G. (2010). Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: A combined anatomical and functional approach. *Biological Psychiatry*, **68**(1), 61–9. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2010.03.035.
- STANKIEWICZ, P. a LUPSKI, J. R. (2002). Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends in Genetics*, **18**(2), 74–82. doi: 10.1016/S0168-9525(02)02592-1.
- STEFANSSON, H., RUJESCU, D., CICHON, S., PIETILÄINEN, O. P. H., INGASON, A., STEINBERG, S., FOSSDAL, R., SIGURDSSON, E., SIGMUNDSSON, T., BUIZER-VOSKAMP, J. E., HANSEN, T., JAKOBSEN, K. D., MUGLIA, P., FRANCK, C., MATTHEWS, P. M., GYLFASSON, A., HALLDORSSON, B. V., GUDBJARTSSON, D., THORGEIRSSON, T. E., SIGURDSSON, A., JONASDOTTIR, A., JONASDOTTIR, A., BJORNSSON, A., MATTIASDOTTIR, S., BLONDAL, T., HARALDSSON, M., MAGNUSDOTTIR, B. B., GIEGLING, I., MÖLLER, H.-J., HARTMANN, A., SHIANN, K. V., GE, D., NEED, A. C., CROMBIE, C., FRASER, G., WALKER, N., LONNQVIST, J., SUVISAARI, J., TUULIO-HENRIKSSON, A., PAUNIO, T., TOULOPOULOU, T., BRAMON, E., DI FORTI, M., MURRAY, R., RUGGERI, M., VASSOS, E., TOSATO, S., WALSH, M., LI, T., VASILESCU, C., MÜHLEISEN, T. W., WANG, A. G., ULLUM, H., DJUROVIC, S., MELLE, I., OLESEN, J., KIEMENEY, L. A., FRANKE, B., GROUP, SABATTI, C., FREIMER, N. B., GULCHER, J. R., THORSTEINSDOTTIR,

- U., KONG, A., ANDREASSEN, O. A., OPHOFF, R. A., GEORGI, A., RIETSCHER, M., WERGE, T., PETURSSON, H., GOLDSTEIN, D. B., NÖTHEN, M. M., PELTONEN, L., COLLIER, D. A., ST CLAIR, D., STEFANSSON, K., RIETSCHER, M., WERGE, T., PETURSSON, H., GOLDSTEIN, D. B., NÖTHEN, M. M., PELTONEN, L., COLLIER, D. A., CLAIR, D. S. a STEFANSSON, K. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, **455**(7210), 232–6. doi: 10.1038/nature07229.
- STEINBERG, S., DE JONG, S., MATTHEISEN, M., COSTAS, J., DEMONTIS, D., JAMAIN, S., PIETILÄINEN, O. P. H., LIN, K., PAPIOL, S., HUTTENLOCHER, J., SIGURDSSON, E., VASSOS, E., GIEGLING, I., BREUER, R., FRASER, G., WALKER, N., MELLE, I., DJUROVIC, S., AGARTZ, I., TUULIO-HENRIKSSON, A., SUVISAARI, J., LÖNNQVIST, J., PAUNIO, T., OLSEN, L., HANSEN, T., INGASON, A., PIRINEN, M., STRENGMAN, E., HOUGARD, D. M., ØRNTOFT, T., DIDRIKSEN, M., HOLLEGAARD, M. V., NORDENTOFT, M., ABRAMOVA, L., KALEDA, V., ARROJO, M., SANJUÁN, J., ARANGO, C., ETAIN, B., BELLIVIER, F., MÉARY, A., SCHÜRHOFF, F., SZOKE, A., RIBOLSI, M., MAGNI, V., SIRACUSANO, A., SPERLING, S., ROSSNER, M., CHRISTIANSEN, C., KIEMENEY, L. A., FRANKE, B., VAN DEN BERG, L. H., VELDINK, J., CURRAN, S., BOLTON, P., POOT, M., STAAL, W., REHNSTROM, K., KILPINEN, H., FREITAG, C. M., MEYER, J., MAGNUSSON, P., SAEMUNDSEN, E., MARTSENKOVSKY, I., BIKSHAIEVA, I., MARTSENKOVSKA, I., VASHCHENKO, O., RALEVA, M., PAKETCHIEVA, K., STEFANOVSKI, B., DURMISHI, N., PEJOVIC MILOVANCEVIC, M., LECIC TOSEVSKI, D., SILAGADZE, T., NANEISHVILI, N., MIKELADZE, N., SURGULADZE, S., VINCENT, J. B., FARMER, A., MITCHELL, P. B., WRIGHT, A., SCHOFIELD, P. R., FULLERTON, J. M., MONTGOMERY, G. W., MARTIN, N. G., RUBINO, I. A., VAN WINKEL, R., KENIS, G., DE HERT, M., RÉTHELYI, J. M., BITTER, I., TERENIUS, L., JÖNSSON, E. G., BAKKER, S., VAN OS, J., JABLENSKY, A., LEBOYER, M., BRAMON, E., POWELL, J., MURRAY, R., CORVIN, A., GILL, M., MORRIS, D., O’NEILL, F. A., KENDLER, K., RILEY, B., CRADDOCK, N., OWEN, M. J., O’DONOVAN, M. C., THORSTEINSDOTTIR, U., KONG, A., EHRENREICH, H., CARRACEDO, A., GOLIMBET, V., ANDREASSEN, O. A., BØRGLUM, A. D., MORS, O., MORTENSEN, P. B., WERGE, T., OPHOFF, R. A., NÖTHEN, M. M., RIETSCHER, M., CICHON, S., RUGGERI, M., TOSATO, S., PALOTIE, A., ST CLAIR, D., RUJESCU, D., COLLIER, D. A., STEFANSSON, H. a STEFANSSON, K. (2014). Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. *Molecular Psychiatry*, **19**(1), 108–14. doi: 10.1038/mp.2012.157.
- STEWART, L. R., HALL, A. L., KANG, S.-H. L., SHAW, C. A. a BEAUDET, A. L. (2011). High frequency of known copy number abnormalities and maternal duplication 15q11-q13 in patients with combined schizophrenia and epilepsy. *BMC Medical Genetics*, **12**, 154. doi: 10.1186/1471-2350-12-154.
- STONE, J. M. (2011). Glutamatergic antipsychotic drugs: a new dawn in the treatment of schizophrenia?. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, **1**(1), 5–18. doi: 10.1177/

- SWEET, R. A., HENTELEFF, R. A., ZHANG, W., SAMPSON, A. R. a LEWIS, D. A. (2009). Reduced dendritic spine density in auditory cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, **34**(2), 374–89. doi: 10.1038/npp.2008.67.
- SZATKIEWICZ, J. P., O'DUSHLAINE, C., CHEN, G., CHAMBERT, K., MORAN, J. L., NEALE, B. M., FROMER, M., RUDERFER, D., AKTERIN, S., BERGEN, S. E., KÄHLER, A., MAGNUSSON, P. K. E., KIM, Y., CROWLEY, J. J., REES, E., KIROV, G., O'DONOVAN, M. C., OWEN, M. J., WALTERS, J., SCOLNICK, E., SKLAR, P., PURCELL, S., HULTMAN, C. M., MCCARROLL, S. A. a SULLIVAN, P. F. (2014). Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Molecular Psychiatry*, **19**(7), 762–73. doi: 10.1038/mp.2014.40.
- TANDON, N., BOLO, N. R., SANGHAVI, K., MATHEW, I. T., FRANCIS, A. N., STANLEY, J. A. a KESHAVAN, M. S. (2013). Brain metabolite alterations in young adults at familial high risk for schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy. *Schizophrenia Research*, **148**(1-3), 59–66. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.024.
- TEBARTZ VAN ELST, L., VALERIUS, G., BÜCHERT, M., THIEL, T., RÜSCH, N., BUBL, E., HENNIG, J., EBERT, D. a OLBRICH, H. M. (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: Evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biological Psychiatry*, **58**(9), 724–30. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2005.04.041.
- THELIN, J., HALJE, P., NIELSEN, J., DIDRIKSEN, M., PETERSSON, P. a BASTLUND, J. F. (2016). The translationally relevant mouse model of the 15q13.3 microdeletion syndrome reveals deficits in neuronal spike firing matching clinical neurophysiological biomarkers seen in schizophrenia. *Acta Physiologica*, **220**(1), 124–36. doi: 10.1111/APHA.12746.
- TOYOOKA, K., IRITANI, S., MAKIFUCHI, T., SHIRAKAWA, O., KITAMURA, N., MAEDA, K., NAKAMURA, R., NIIZATO, K., WATANABE, M., KAKITA, A., TAKAHASHI, H., SOMEYA, T. a NAWA, H. (2002). Selective reduction of a PDZ protein, SAP-97, in the prefrontal cortex of patients with chronic schizophrenia. *Journal of Neurochemistry*, **83**(4), 797–806. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01181.x.
- UDDIN, M., UNDA, B. K., KWAN, V., HOLZAPFEL, N. T., WHITE, S. H., CHALIL, L., WOODBURY-SMITH, M., HO, K. S., HARWARD, E., MURTAZA, N., DAVE, B., PELLECCIA, G., D'ABATE, L., NALPATHAMKALAM, T., LAMOUREUX, S., WEI, J., SPEEVAK, M., STAVROPOULOS, J., HOPE, K. J., DOBLE, B. W., NIELSEN, J., WASSMAN, E. R., SCHERER, S. W. a SINGH, K. K. (2018). *OTUD7A* regulates neurodevelopmental phenotypes in the 15q13.3 microdeletion syndrome. *American Journal of Human Genetics*, **102**(2), 278–95. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.01.006.
- VACIC, V., MCCARTHY, S., MALHOTRA, D., MURRAY, F., CHOU, H.-H., PEOPLES, A., MAKAROV, V., YOON, S., BHANDARI, A., COROMINAS, R., IAKOUCHEVA, L. M., KRAS-TOSHEVSKY, O., KRAUSE, V., LARACH-WALTERS, V., WELSH, D. K., CRAIG, D., KELS-OE, J. R., GERSHON, E. S., LEAL, S. M., DELL AQUILA, M., MORRIS, D. W., GILL,

- M., CORVIN, A., INSEL, P. A., MCCLELLAN, J., KING, M.-C., KARAYIORGOU, M., LEVY, D. L., DELISI, L. E. a SEBAT, J. (2011). Duplications of the neuropeptide receptor gene *VIPR2* confer significant risk for schizophrenia. *Nature*, **471**(7339), 499–503. doi: 10.1038/nature09884.
- VAN DUIN, E. D. A., GOOSSENS, L., HERNAUS, D., DA SILVA ALVES, F., SCHMITZ, N., SCHRUERS, K. a VAN AMELSVOORT, T. (2016). Neural correlates of reward processing in adults with 22q11 deletion syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, **8**(1), 25. doi: 10.1186/s11689-016-9158-5.
- WALSH, T., MCCLELLAN, J. M., MCCARTHY, S. E., ADDINGTON, A. M., PIERCE, S. B., COOPER, G. M., NORD, A. S., KUSENDA, M., MALHOTRA, D., BHANDARI, A., STRAY, S. M., RIPPEY, C. F., ROCCANOVA, P., MAKAROV, V., LAKSHMI, B., FINDLING, R. L., SIKICH, L., STROMBERG, T., MERRIMAN, B., GOGTAY, N., BUTLER, P., ECKSTRAND, K., NOORY, L., GOCHMAN, P., LONG, R., CHEN, Z., DAVIS, S., BAKER, C., EICHLER, E. E., MELTZER, P. S., NELSON, S. F., SINGLETON, A. B., LEE, M. K., RAPOPORT, J. L., KING, M.-C. a SEBAT, J. (2008). Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, **320**(5875), 539–43. doi: 10.1126/science.1155174.
- WANG, H.-Y., LIU, Y., YAN, J.-W., HU, X.-L., ZHU, D.-M., XU, X.-T. a LI, X.-S. (2018). Gene polymorphisms of *DISC1* is associated with schizophrenia: Evidence from a meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **81**, 64–73. doi: 10.1016/J.PNPBP.2017.10.008.
- WANG, Q., SU, T.-P., ZHOU, Y., CHOU, K.-H., CHEN, I.-Y., JIANG, T. a LIN, C.-P. (2012). Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *NeuroImage*, **59**(2), 1085–93. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.09.035.
- WATSON, C. T., MARQUES-BONET, T., SHARP, A. J. a MEFFORD, H. C. (2014). The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **15**(1), 215–44. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153408.
- WEISE, A., MRASEK, K., KLEIN, E., MULATINHO, M., LLERENA, J. C., HARDEKOPF, D., PEKOVA, S., BHATT, S., KOSYAKOVA, N., LIEHR, T. a LIEHR, T. (2012). Microdeletion and microduplication syndromes. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, **60**(5), 346–58. doi: 10.1369/0022155412440001.
- WEKSBERG, R., STACHON, A. C., SQUIRE, J. A., MOLDOVAN, L., BAYANI, J., MEYN, S., CHOW, E. a BASSETT, A. S. (2007). Molecular characterization of deletion breakpoints in adults with 22q11 deletion syndrome. *Human Genetics*, **120**(6), 837–45. doi: 10.1007/S00439-006-0242-X.
- XU, C., ARAGAM, N., LI, X., VILLA, E. C., WANG, L., BRIONES, D., PETTY, L., POSADA, Y., ARANA, T. B., CRUZ, G., MAO, C., CAMARILLO, C., SU, B. B., ESCAMILLA, M. A. a WANG, K. (2013). *BCL9* and *C9orf5* are associated with negative symptoms in

- schizophrenia: Meta-analysis of two genome-wide association studies. *PLoS ONE*, **8**(1), e51674. doi: 10.1371/journal.pone.0051674.
- YUAN, J., JIN, C., SHA, W., ZHOU, Z., ZHANG, F., WANG, M., WANG, J., LI, J., FENG, X., YU, S. a WANG, J. (2014). A competitive PCR assay confirms the association of a copy number variation in the *VIPR2* gene with schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia Research*, **156**(1), 66–70. doi: 10.1016/J.SCHRES.2014.04.004.
- YUNG, A. R. a MCGORRY, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, **22**(2), 353–70. doi: 10.1093/schbul/22.2.353.
- ZHOU, W., SHI, Y., LI, F., WU, X., HUAI, C., SHEN, L., YI, Z., HE, L., LIU, C. a QIN, S. (2018). Study of the association between Schizophrenia and microduplication at the 16p11.2 locus in the Han Chinese population. *Psychiatry Research*, **265**, 198–9. doi: 10.1016/J.PSYCHRES.2018.04.049.
- ZHOU, W., ZHANG, L., GUOXIANG, X., MOJSILOVIC-PETROVIC, J., TAKAMAYA, K., SATTLER, R., HUGANIR, R. a KALB, R. (2008). GluR1 controls dendrite growth through its binding partner, SAP97. *Journal of Neuroscience*, **28**(41), 10220–33. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3434-08.2008.
- ZINKSTOK, J., SCHMITZ, N., VAN AMELSVOORT, T., MOETON, M., BAAS, F. a LINSZEN, D. (2007). Genetic variation in *COMT* and *PRODH* is associated with brain anatomy in patients with schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, **7**(1), 61–9. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00326.x.

Medzinárodná klasifikácia chorôb:

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva : World Health Organization. Dostupné z: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37958/9241544228_eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y