
**ОБЗОРНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ**

УДК 57.088.575

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ШИЗОФРЕНИИ

© 2023 г. М. Ю. Плотникова^{1, 2, 3, *}, С. С. Кунижева^{1, 2, 3},
Е. В. Рождественских², Т. В. Андреева^{1, 2, 3}

¹Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова Российской академии наук, Москва, 119991 Россия

²Центр генетики и наук о жизни, Университет “Сириус”, Краснодарский край, пгт. Сириус, 354340 Россия

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991 Россия

*e-mail: plotnikova.m.u.1996@gmail.com

Поступила в редакцию 27.01.2023 г.

После доработки 06.06.2023 г.

Принята к публикации 10.06.2023 г.

Предрасположенность человека к нейropsychическим заболеваниям, таким как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другим нейропатологиям связана как с генетическими факторами, так и с факторами внешней среды. В настоящее время одним из перспективных направлений в области молекулярных нейронаук является исследование роли иммуногенетических механизмов при различных типах патологических процессов в мозге. В данном обзоре освещаются последние результаты исследований в области иммуногенетики шизофрении, а также ряда других нейropsychических патологий, в патогенезе которых подтверждена роль иммунного компонента. В рамках данного обзора рассмотрена роль генов главного комплекса гистосовместимости в патогенезе шизофрении, оценка изменений иммунного репертуара Т-клеточных и В-клеточных рецепторов при нейровоспалении. Также представлены результаты изучения генов иммуноглобулинов, изменение работы которых связано с развитием нейropsychических патологий.

Ключевые слова: иммуногенетика, шизофрения, Т-клеточные рецепторы, В-клеточные рецепторы, полногеномное секвенирование, главный комплекс гистосовместимости, нейровоспаление, иммуноглобулины.

DOI: 10.31857/S0016675823100107, **EDN:** UBASAA

Нейropsychические заболевания затрагивают около одного миллиарда человек во всем мире, включая людей всех возрастных групп и национальностей, проживающих в различных странах и имеющих разный социально-экономический статус [1]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние десятилетия в лечении многих нейropsychических патологий, все еще отсутствует полное понимание механизмов патогенеза этих заболеваний, в результате чего репертуар доступных методов лечения еще далек от совершенства. Недавние достижения в области геномных исследований заложили основу для понимания роли генетических механизмов и рисков, связанных с развитием и патогенезом неврологических и нейropsychических заболеваний, что открывает новые перспективы профилактики и прогноза течения заболеваний, а также новые терапевтические возможности. Например, известно, что гены, кодирующие антиген-презентирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости человека, вносят значительный вклад в генетический риск развития таких нейропатологий как шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона,

рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и другие [2]. Тем не менее роль генетических факторов развития большинства нейropsychических заболеваний, таких как шизофрения, остается недостаточно обоснованной из-за гетерогенной и многофакторной природы этих патологий.

Шизофрения является мультифакториальным психическим расстройством с наследуемостью 73–90% согласно данным The International Schizophrenia Consortium [3], поражающим примерно 1% населения. Она относится к одним из самых тяжелых психических расстройств, приводящих к сокращению ожидаемой продолжительностью жизни приблизительно на 15 лет [4, 5].

Несмотря на уже существующие методы лечения как негативных, так и позитивных симптомов шизофрении, направленных на нормализацию функционирования дофаминергической и глутаматергической систем организма, до сих пор не разработано эффективных методов предотвращения и полноценного лечения такого заболевания как шизофрения. Одной из важных задач на данный момент является поиск молекулярно-гене-

тических процессов, лежащих в основе развития данной болезни. К настоящему времени в геноме человека выявлено 287 локусов, ассоциированных с риском развития шизофрении [3, 6], в ряде случаев у пациентов были обнаружены случайные (спорадические) мутации, которые отсутствовали в геномах родителей [7]. Однако функциональные аллели, а также регуляторные механизмы и взаимодействия между аллельными вариантами во многих генах еще остаются неизвестными. При этом особый интерес представляет изучение иммуногенетических факторов шизофрении в связи с широкоизвестной на данный момент теорией нейровоспаления [8]. Накопленные эпидемиологические и клинические данные позволяют предположить, что иммунные нарушения присутствуют, по крайней мере, у части пациентов с шизофренией, что подтверждает вклад генов иммунной системы в развитие заболевания [8, 9].

РОЛЬ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Одним из ключевых открытий в исследовании шизофрении за последние десятилетия стало обнаружение воспалительных процессов в тканях мозга у пациентов, свидетельствующее о том, что нейровоспаление и иммунная дисфункция могут иметь большое значение в патогенезе шизофрении. Эти предположения подтверждаются повышенной частотой аутоиммунных заболеваний у пациентов [10]. Признаки нейровоспаления у больных шизофренией обычно обнаруживаются в связи с повышенной транскрипцией медиаторов воспаления в центральной нервной системе (ЦНС), избыточной активацией микроглии, угнетением активности глутаматных рецепторов, приводящими к уменьшению числа синапсов и апоптозу нейронов [11].

Нарушение иммунной регуляции при шизофрении были обнаружены в многочисленных исследованиях [12, 13], а метаанализ показал, что у пациентов с шизофренией обнаруживаются признаки вялотекущего периферического воспаления, сопровождающегося повышением уровня экспрессии мРНК нескольких провоспалительных цитокинов [14–16]. Результаты постмортальных исследований указывают на увеличение экспрессии многих провоспалительных генов, в том числе члена семейства *Serpin 3* (*SERPINA3*) и индуцируемого интерфероном трансмембранного белка (*IFITM*) в тканях мозга пациентов с шизофренией [17]. В постмортальных тканях мозга пациентов с шизофренией была выявлена повышенная активность микроглии [18] и увеличение экспрессии *HLA-DR* [17]. Исследования иммунного репертуара больных показали, что проактивная [19] или нарушенная [20] функция Т-клеток при воспали-

тельных и дегенеративных процессах является фактором риска развития патологии.

Проведенный в 2011 г. метаанализ показал значительные изменения иммуновоспалительных показателей при шизофрении у взрослых, а именно повышение уровня интерлейкинов (*IL*)-1 β , *IL*-6 и трансформирующего фактора роста- β (*TGF*- β) у больных с острым рецидивом по сравнению с контрольной группой [21]. Данные пациентов свидетельствуют об изменении уровня цитокинов типов *TH1* и *TH2*, слабо выраженном воспалении [22], а также активации микроглии и астроцитов [8, 9, 23, 24]. Позднее было показано, что увеличение уровня экспрессии провоспалительных генов (*TNF* α , *IL* 1 β , *IL* 6 и *IL* 8) в тканях мозга пациентов на различных стадиях течения заболевания может быть связано с повышенной активностью ядерного фактора карра В (*NF*- κ B) [17].

Современные данные указывают на снижение экспрессии *CXCL8* и увеличение экспрессии *CCL2* в дорсолатеральной префронтальной коре у пациентов с шизофренией. Повышенная экспрессия *CCL2* может способствовать миграции лейкоцитов в ткань головного мозга и инициировать нейровоспаление. Кроме того известно, что активированная микроглия продуцирует *IL*-1 β , *IL*-6 и *TNF* α . Повышение уровня экспрессии *CCL2* в головном мозге может быть связано с увеличением экспрессии *IL*-1 β , *TNF* α и других цитокинов. На сегодняшний день недостаточно данных об экспрессии хемокинов в центральной нервной системе при шизофрении. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения характерных паттернов экспрессии хемокинов в других областях мозга [25].

В результате клинических исследований было показано, что направленное снижение воспалительных процессов у пациентов с шизофренией может иметь терапевтический эффект, независимо от причины воспаления [26]. В исследовании М. Cho и соавт. было выявлено, что противовоспалительные препараты снижают выраженность психических симптомов у пациентов с шизофренией [27]. Однако на данный момент, лишь для части пациентов с шизофренией существует эффективная терапия [26].

Появление технологий секвенирования нового поколения (*NGS*) открыло новые возможности в области изучения вариантов последовательностей рецепторов Т- и В-лимфоцитов, выделенных из крови, тканей печени и мозга, а также в области расшифровки генов главного комплекса гистосовместимости [28–30]. Существуют различные иммуногенетические базы данных, которые постоянно обновляются: *IPD-IMGT/HLA* [31], *VDJdbbrowser* [32], *ImmunoglobulinDatabase MDSAS* (<https://igd.mdsas.com/ig-database/>). В них также представлены клонотипы Т-клеточных

рецепторов и гаплотипов главного комплекса гистосовместимости у пациентов с шизофренией. Это позволяет эффективнее изучать вклад иммунного компонента при развитии шизофрении на разных стадиях заболевания, и открывает дополнительные возможности для изучения патогенеза шизофрении. Совокупность уже полученных к настоящему времени иммунологических данных о процессах развития нейровоспаления при шизофрении является важным заданием для выявления и изучения генетических механизмов, лежащих в основе данных иммунных процессов [33–36].

АССОЦИАЦИИ ГЕНОВ HLA-КЛАСТЕРА С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Многочисленные эпидемиологические, иммунологические и генетические исследования, проводимые с 1970-х гг., свидетельствуют о том, что главный комплекс гистосовместимости играет важную роль в развитии шизофрении [37–40]. Главный комплекс гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex) включает семейство поверхностных белков, которые регулируют адаптивную иммунную систему. Система человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA, human leukocyte antigens) представляет собой локус на хромосоме 6 человека, кодирующий белки, которые в большинстве случаев отвечают за регуляцию иммунновоспалительных процессов. Показано, что этот комплекс задействован при различных инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях, а также предполагается, что HLA-система принимает участие в формировании нервной системы и развитии нейропластичности через регуляцию микроглии и сокращения синапсов [41, 42]. Гены HLA-системы (HLA класса I и II) высоко полиморфны, на сегодняшний день в базе данных IMGT/HLA зарегистрировано более 26000 аллелей [43]. Высокополиморфная структура локуса HLA представляет особый интерес при изучении нейropsychических заболеваний, таких как шизофрения, расстройство аутистического спектра и биполярное расстройство [42, 44, 45].

На сегодняшний день результаты полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) подтверждают связь генов HLA с шизофренией. В 2009 г. был опубликован метаанализ трех исследований GWAS, в результате которого были подтверждены генетические ассоциации локусов HLA с шизофренией (показана ассоциация заболевания с гаплотипами *HLA-A*0101*, *HLA-B*0801*, *HLA-C*0701*, *HLA-DRB1*0301*, *HLA-DQB1*0201*) [46–48]. В последующих работах была показана протективная роль аллелей *HLA-A*01*, *B*08* и *DRB1*03* при развитии шизофрении [49]. Все эти HLA-гаплотипы происходят от так называемого предкового “аутоиммунного” гаплотипа 8.1 (8.1AH)

(*A*01~B*08~Cw*07~DRB1*03~DQB1*02*) [50]. Наиболее достоверная ассоциация была связана с гаплотипом *HLA-C*01:02*. Гаплотипы *HLA-DRB1*03:01* и *B*08:01* являются протективными. В работе B. Bian с соавт. были определены генетические варианты в HLA и KIR для выборки, состоящей из 30000 человек, принадлежащих европейской популяции. Было показано, что гаплотипы *HLA-B*08:01*, *HLA-DRB1*03:01* и *HLA-DQB1*02* связаны с шизофренией и депрессией, а также выявлено, что количество копий гена *KIR* не связано с фенотипами заболеваний [51, 52]. При исследовании профилей цитокинов (IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IFN γ , TNF α), а также генов *HLA-DRB1*, *IL1RN*, *HP2* у пациентов с шизофренией и ревматоидным артритом были подтверждены ассоциации обоих заболеваний со специфическими аллелями *HLA-DRB1* и выявлены иммунологические подгруппы пациентов с шизофренией с различными цитокиновыми сигнатурами [53].

Также известно, что внутриутробные инфекции, которые могут быть причиной нейровоспаления в организме матери, повышают риск развития шизофрении у ребенка в связи с накоплением провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 6 (IL-6). В работе V. Shivakumar наблюдалась пониженная экспрессия гена *IL6* в периферических мононуклеарах крови пациентов с шизофренией ($p = 0.004$) по сравнению с контролем, и было показано, что гомозиготный делеционный вариант *HLA-G* у пациентов может ослаблять опосредованное IL-6 воспаление при шизофрении [54].

Также известно, что мутации генов, кодирующих компоненты системы комплемента (*C4A* и *C4B*), при шизофрении приводят к снижению количества синапсов и ветвистости отростков аксонов. В работе с применением комплексной методики анализа, включающей геномное секвенирование, анализ экспрессии генов и эксперименты с модельными животными, было показано, что риск развития шизофрении частично может быть связан с увеличением количества копий гена комплемента *C4A* с последующим *C4*-зависимым нейросинаптическим сокращением [51]. Оценивая количество копий каждого гена и наличие или отсутствие у человека модулирующей транскрипцию последовательности, авторы установили связь между мутациями в генах системы комплемента и количественным уровнем экспрессии генов *C4A* и *C4B* в головном мозге, а также клинической картиной шизофрении. Было показано, что оба гена человека (*C4A* и *C4B*) связаны с шизофренией, риск развития которой выше в случае определенных вариаций в геноме, увеличивающих экспрессию *C4A*. Также было показано, что у нокаутных мышей *C4* участвует в элиминации синапсов во время постнатального развития, что

может объяснить влияние генов системы комплимента на сокращение числа синапсов в мозге пациентов с шизофренией [51]. Дальнейшие исследования в этой области, в том числе расшифровка нуклеотидных последовательностей кластера генов *C4* могут помочь при анализе этой сложной для изучения области генома и ее роли в патогенезе шизофрении.

В работе J. Li с соавт. 2022 г. исследовали влияние распространенных вариантов из области xMHC (extended major histocompatibility complex) на терапию антипсихотическими препаратами пациентов с персистирующим психозом. Были выявлены эпистатические взаимодействия между генами *HLA-C* и *C4A*: носители минорного аллеля *G* полиморфизма rs204991 в интронной области вблизи *C4A/C4B*, ассоциированного с пониженным риском шизофрении и пониженной экспрессией *C4A*, лучше реагировали на антипсихотические препараты. Данные генетические варианты значительно изменяют экспрессию генов *C4A*, *HLA-C* и *BTN3A2* [55]. Кроме того, было показано, что протективная роль гаплотипа 8.1 АН связана с отсутствием в этом гаплотипе локуса *C4*. Этот гаплотип значительно реже встречается у пациентов с ювенильной формой шизофрении, а частота его встречаемости коррелирует с возрастом начала заболевания [50, 56]. Для пациентов с шизофренией, не имеющих HLA-гаплотипов 8.1 АН, характерна более тяжелая форма расстройства, характеризующаяся ранним началом заболевания и снижением плотности синапсов, что предположительно связывают с активным локусом *C4* [57]. Предполагают, что гаплотип 8.1 АН, ассоциированный со снижением экспрессии *C4*, может, с одной стороны, оказывать протективный эффект и давать “отсрочку” начала развития шизофрении. При этом, с другой стороны, он может усиливать более поздние провоспалительные и аутоиммунные процессы [50].

Таким образом, данные различных исследований в настоящее время подтверждают связь вариантов в локусе МНС и шизофренией [52]. Следует отметить, что главный комплекс гистосовместимости связан не только с шизофренией, но и с другими нейропсихическими заболеваниями (болезни Паркинсона [58, 59], Альцгеймера [60, 61], рассеянный склероз [62, 63], аутизм [64]).

ИЗМЕНЕНИЕ РЕПЕРТУАРА ГЕНОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ (Ig) И КЛОНОТИПОВ Т-КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

В ответ на нейровоспалительные процессы в организме происходят изменения иммунного репертуара Т-клеток иммунной системы (Т-лимфоцитов). Изменения Т-клеточного репертуара уже показаны для целого ряда заболеваний, включая

онкологические, аутоиммунные, нейропсихические патологии [30, 65, 66]. Система адаптивного иммунитета для защиты от всего спектра возможных антигенов продуцирует разнообразные случайные нуклеотидные последовательности, кодирующие клеточные рецепторы [67]. Как уже отмечалось выше, иммунологические исследования пациентов с шизофренией показали, что В-клетки и Т-клетки иммунной системы вовлечены в развитие нейровоспаления, которое связано с шизофренией [68, 69]. Данные клетки содержат на своей поверхности высокоспецифичные рецепторы: В-клеточные рецепторы (BCR) и Т-клеточные рецепторы (TCR).

В-клеточные рецепторы

На сегодняшний день известно, что изменения в генах иммуноглобулинов могут быть связаны с шизофренией. Предполагается, что определенные генотипы иммуноглобулинов GM могут быть связаны с патогенезом шизофрении. В некоторых работах было показано, что аллели GM участвуют в формировании иммунного ответа к цитомегаловирусу (CMV) и вирусу простого герпеса типа 1 (HSV1), которые могут быть связаны с когнитивными нарушениями при шизофрении [70, 71]. Риск шизофрении у пациентов с генотипом GM “3/3; 23–/23–” более чем в три раза выше по сравнению с индивидами, у которых этот генотип отсутствует. Была обнаружена связь между гомозиготностью по аллотипу GM-17 и низкими показателями внимания и скорости обработки информации у пациентов с шизофренией. Эти результаты впервые показывают, что малоизученные до сих пор генотипы иммуноглобулинов GM и KM вносят вклад в величину межиндивидуальной вариативности когнитивных функций у больных шизофренией [72–75].

Среди инфекционных причин развития шизофрении важную роль отводят нейротропным инфекционным агентам, таким как *Toxoplasma gondii*. Так, было показано, что уровень сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) к *T. gondii* был значительно ниже у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой, причиной чего может быть иммуносупрессивность антипсихотических препаратов [76]. В другой работе была показана связь генов, ассоциированных с шизофренией (например *GABBR2*, *CNTNAP2*, *NOS1*, *NPAS3*), с чувствительностью или иммунным ответом на заражение *T. gondii* [77]. Также у пациентов с шизофренией наблюдались значительные изменения уровня циркулирующих антител против антигенов, кодируемых ассоциированными с шизофренией генами. Повышенный уровень IgG у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой показали пептидные антигены, полученные из DPYD, MAD1L1, ZNF804A, DRD2,

TRNK1 и MMP16 соответственно, а снижение уровня IgG показали антигены, полученные из TSNARE1, TCF4 и VRK2. Более того, показано, что циркулирующие анти-TRANK1 IgG, могут быть использованы как биомаркеры шизофрении [78].

Т-клеточные рецепторы

Использование масштабного параллельного секвенирования позволяет изучать широкий спектр параметров Т-клеточных рецепторов: разнообразие репертуаров, частоты использования сегментов TCR, кластерный анализ, длины гипервариабельных участков (*CDR3*), количество добавленных нуклеотидов и другие параметры аминокислот, входящих в регионы *CDR1*, *CDR2*, *CDR3*. Также появились новые подходы к моделированию разнообразия и динамики иммунного репертуара [79], которые могут помочь в понимании механизмов взаимодействия между клетками и формирования различных подтипов рецепторов Т-клеток. Такие данные необходимы при отслеживании прогрессирования заболевания, а также при дифференциации фенотипов шизофрении. Комплексный иммуно-биоинформационный анализ может изменить наше понимание нейropsychических заболеваний за счет открытия новых нейроиммунных путей, выявления доступных симптоматических и диагностических биомаркеров, а также за счет разработки иммунных методов лечения и профилактики этого хронического тяжелого полигенного заболевания путем освоения инженерии антител, дизайна вакцин и клеточной иммунотерапии [80], <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31685450/>.

Вклад иммунного репертуара Т-клеточных рецепторов в развитие шизофрении изучается в последние годы разными группами исследователей. Так, в результате анализа разнообразия области *CDR3* бета-цепи рецептора Т-клеток (*TRB*) в крови у пациентов с шизофренией были выявлены значимые отличия в распределении V-сегментов *TRB* у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой. В частности, сегмент *TRBV2* встречался со значительно более высокой частотой у пациентов с шизофренией, склонных к насилию, по сравнению с другими группами пациентов и контрольной группой [81].

В недавнем исследовании была показана возможность выделения подтипов шизофрении на основе профилей метилирования ДНК. Такое разделение соответствовало различиями в репертуарах TCR у пациентов, а также тяжести симптомов заболевания [82]. Полученные данные открывают новые перспективы в разработке персонализированных методов терапии шизофрении, основанных на параметрах индивидуальных молекулярных маркерах заболевания.

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ИММУНОГЕНЕТИКИ ШИЗОФРЕНИИ

Микробиота кишечника также играет важную роль в формировании иммунного ответа и иммуннопатогенезе шизофрении, частично опосредуя регуляцию когнитивных и эмоциональных процессов [80]. Работы в этой сфере открывают новое направление в области персонализированной медицины для коррекции нарушений в иммунной системе пациентов с шизофренией.

Новая технология исследования единичных клеток (single cell) уже получила применение в изучении иммунных факторов шизофрении. Например в недавней работе [83] было проведено секвенирование РНК из единичных клеток на нестимулированных и стимулированных муромидипептидом (иммунотропное лекарственное средство) мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) пациентов. Анализы *in vitro* показали, что предварительное лечение воспроизводит нарушенную иммунную функцию при шизофрении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что иммунная система играет существенную роль в развитии шизофрении. Это становится все более очевидным с появлением информации о роли главного комплекса гистосовместимости (МНС) и системы комплемента, а также роли нейровоспаления при шизофрении. Результаты крупномасштабных GWAS-исследований по идентификации кандидатных иммуногенетических вариантов, ассоциированных с шизофренией, демонстрируют, что область геномики иммунитета при шизофрении в настоящее время динамично развивается.

В данном обзоре были рассмотрены обнаруженные к настоящему времени ассоциации между полиморфизмами генов HLA-кластера и риском развития шизофрении, которые влияют на регуляцию механизмов как врожденного, так и адаптивного иммунитета в контексте психоза. Также были рассмотрены изменения в иммунном репертуаре Т-клеточных и В-клеточных рецепторов при развитии шизофрении. Однако подробные клеточные и молекулярные механизмы иммунной дисфункции при шизофрении все еще не ясны.

Крупномасштабные генетические исследования с использованием технологии NGS-секвенирования, а также метаанализ накопленных ранее данных, представляют собой мощный инструмент для выявления молекулярно-генетических механизмов иммунновоспалительных процессов при патогенезе шизофрении. Для дальнейшего подтверждения иммунной гипотезы шизофрении и определения конкретных иммунных генов/клеток/путей, вовлеченных в шизофрению, на наш

взгляд, необходима интеграция геномных методов исследования с клиническим, когнитивным и нейрофизиологическим фенотипированием пациентов. Прогресс таких исследований может помочь в открытии новых биомаркеров, а также определению подтипов заболеваний и разработке новых, в том числе персонализированных методов лечения при шизофрении.

Выражаем особую благодарность Рогаеву Евгению Ивановичу и Андреевой Татьяне Владимировне за плодотворные обсуждения, позволившие систематизировать данный обзор.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (номер гранта 19-75-30039).

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cottler L.B., Zunt J., Weiss B. et al. Building global capacity for brain and nervous system disorders research // *Nature*. 2015. V. 527. № 7578. P. S207–S213. <https://doi.org/10.1038/nature16037>
2. Misra M.K., Damotte V., Hollenbach J.A. The immunogenetics of neurological disease // *Immunology*. 2018. V. 153. № 4. P. 399–414. <https://doi.org/10.1111/imm.12869>
3. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia // *Nature*. 2008. V. 455. № 7210. P. 237–241. <https://doi.org/10.1038/nature07239>
4. Kato T. A renovation of psychiatry is needed // *World Psychiatry*. 2011. V. 10. № 3. P. 198–199. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00056.x>
5. Perälä J., Suvisaari J., Saarni S.I. et al. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar disorders in a general population // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. V. 64. № 1. P. 19. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>
6. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022. V. 604. № 7906. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
7. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. № 9. P. 864–868. <https://doi.org/10.1038/ng.902>
8. Pouget J.G. The emerging immunogenetic architecture of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 5. P. 993–1004. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby038>
9. Anderson G., Maes M. Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. V. 42. P. 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.014>
10. Mikocziova I., Greiff V., Sollid L.M. Immunoglobulin germline gene variation and its impact on human disease // *Genes Immun.* 2021. V. 22. № 4. P. 205–217. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00145-5>
11. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P. et al. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia // *Zhurnal. Nevrolog. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2018. V. 118. № 12. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172>
12. International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature*. 2009. V. 460. № 7256. P. 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
13. Bishop J.R., Zhang L., Lizano P. Inflammation subtypes and translating inflammation-related genetic findings in schizophrenia and related psychoses: A perspective on pathways for treatment stratification and novel therapies // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2022. V. 30. № 1. P. 59–70. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000321>
14. Upthegrove R., Manzanares-Teson N., Barnes N.M. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis // *Schizophr. Res.* 2014. V. 155. № 1–3. P. 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005>
15. Rodrigues-Amorim D., Rivera-Baltanás T., Spuch C. et al. Cytokines dysregulation in schizophrenia: A systematic review of psychoneuroimmune relationship // *Schizophr. Res.* 2018. V. 197. P. 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.023>
16. Fernandes B.S., Steiner J., Bernstein H.-G. et al. C-reactive protein is increased in schizophrenia but is not altered by antipsychotics: Meta-analysis and implications // *Mol. Psychiatry*. 2016. V. 21. № 4. P. 554–564. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.87>
17. Ermakov E.A., Melamud M.M., Buneva V.N., Ivanova S.A. Immune system abnormalities in schizophrenia: An integrative view and translational perspectives // *Front. Psychiatry*. 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.880568>
18. Trépanier M.O., Hopperton K.E., Mizrahi R. et al. Post-mortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review // *Mol. Psychiatry*. 2016. V. 21. № 8. P. 1009–1026. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.90>
19. Gelderblom M., Arunachalam P., Magnus T. $\hat{\Gamma}^1$ T cells as early sensors of tissue damage and mediators of secondary neurodegeneration // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. V. 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00368>
20. Debnath M. Adaptive immunity in schizophrenia: Functional implications of T cells in the etiology, course and treatment // *J. of Neuroimmune Pharmacology*. 2015. V. 10. № 4. P. 610–619. <https://doi.org/10.1007/s11481-015-9626-9>
21. Miller B.J., Buckley P., Seabolt W. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: Clinical status and antipsychotic effects // *Biol. Psychiatry*. 2011.

- V. 70. № 7. P. 663–671.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013>
22. Potvin S., Stip E., Sepehry A.A. et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: A systematic quantitative review // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 63. № 8. P. 801–808.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.09.024>
 23. Bernstein H.-G., Steiner J., Bogerts B. Glial cells in schizophrenia: Pathophysiological significance and possible consequences for therapy // *Expert Rev. Neurother*. 2009. V. 9. № 7. P. 1059–1071.
<https://doi.org/10.1586/ern.09.59>
 24. Van Berckel B.N., Bosson M.G., Boellaard R. et al. Microglia activation in recent-onset schizophrenia: A quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 9. P. 820–822.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.025>
 25. Ermakov E.A., Mednova I.A., Boiko A.S. et al. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: A systematic review // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. V. 24. № 3. P. 2215.
<https://doi.org/10.3390/ijms24032215>
 26. Murphy C.E., Walker A.K., Weickert C.S. Neuroinflammation in schizophrenia: The role of nuclear factor kappa B // *Transl. Psychiatry*. 2021. V. 11. № 1. P. 528.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01607-0>
 27. Cho M., Lee T.Y., Kwak Y.B. et al. Adjunctive use of anti-inflammatory drugs for schizophrenia: A meta-analytic investigation of randomized controlled trials // *Australian & New Zeal. J. of Psychiatry*. 2019. V. 53. № 8. P. 742–759.
<https://doi.org/10.1177/0004867419835028>
 28. Warren R.L., Freeman J.D., Zeng T. et al. Exhaustive T-cell repertoire sequencing of human peripheral blood samples reveals signatures of antigen selection and a directly measured repertoire size of at least 1 million clonotypes // *Genome Res*. 2011. V. 21. № 5. P. 790–797.
<https://doi.org/10.1101/gr.115428.110>
 29. Rosati E., Dowds C.M., Liaskou E. et al. Overview of methodologies for T-cell receptor repertoire analysis // *BMC Biotechnol*. 2017. V. 17. № 1. P. 61.
<https://doi.org/10.1186/s12896-017-0379-9>
 30. Aliseychik M., Patrikeev A., Gusev F. et al. Dissection of the human T-cell receptor γ gene repertoire in the brain and peripheral blood identifies age- and Alzheimer's disease-associated clonotype profiles // *Front. Immunol*. 2020. V. 11.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00012>
 31. Robinson J., Barker D.J., Georgiou X. et al. IPD-IMGT/HLA Database // *Nucl. Ac. Res*. 2019.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz950>
 32. Bagaev D.V., Vroomans R.M.A., Samir J. et al. VDJdb in 2019: Database extension, new analysis infrastructure and a T-cell receptor motif compendium // *Nucl. Ac. Res*. 2020. V. 48. № D1. P. D1057–D1062.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz874>
 33. Fan X., Pristach C., Liu E.Y. et al. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia // *Psychiatry Res*. 2007. V. 149. № 1–3. P. 267–271.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.07.011>
 34. Dickerson F., Stallings C., Origoni A. et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res. Elsevier*. 2007. V. 93. № 1–3. P. 261–265.
 35. Jacomb I., Stanton C., Vasudevan R. et al. C-reactive protein: Higher during acute psychotic episodes and related to cortical thickness in schizophrenia and healthy controls // *Front. Immunol*. 2018. V. 9.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02230>
 36. Fillman S.G., Weickert T.W., Lenroot R.K. et al. Elevated peripheral cytokines characterize a subgroup of people with schizophrenia displaying poor verbal fluency and reduced Broca's area Volume // *Mol. Psychiatry*. 2016. V. 21. № 8. P. 1090–1098.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.90>
 37. Debnath M., Berk M., Leboyer M., Tamouza R. The MHC/HLA gene complex in major psychiatric disorders: Emerging roles and implications // *Curr. Behav. Neurosci. Rep. Springer*. 2018. V. 5. № 2. P. 179–188.
 38. Eberhard G., Franzén G., Löw B. Schizophrenia susceptibility and HLA-A antigen // *Neuropsychobiology*. 1975. V. 1. № 4. P. 211–217.
<https://doi.org/10.1159/000117496>
 39. Cazzullo C.L., Smeraldi E. HLA system, psychiatry and psychopharmacology // *Prog. Neuropsychopharmacol*. 1979. V. 3. № 1–3. P. 137–146.
[https://doi.org/10.1016/0364-7722\(79\)90079-1](https://doi.org/10.1016/0364-7722(79)90079-1)
 40. Morozova A.Yu., Zubkov E.A., Zorkina Ya.A. et al. Genetic aspects of schizophrenia // *Zhurnal. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2017. V. 117. № 6. P. 126.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711761126-132>
 41. Druart M., le Magueresse C. Emerging roles of complement in psychiatric disorders // *Front. Psychiatry*. 2019. V. 10.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00573>
 42. Trowsdale J., Knight J.C. Major histocompatibility complex genomics and human disease // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*. 2013. V. 14. № 1. P. 301–323.
<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153455>
 43. IMGT/HLA Database [Electronic resource]. 2020. URL: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>
 44. Khandaker G.M., Dantzer R., Jones P.B. Immunopsychiatry: Important facts // *Psychol. Med*. 2017. V. 47. № 13. P. 2229–2237.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717000745>
 45. Tamouza R., Krishnamoorthy R., Leboyer M. Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context // *Brain Behav. Immun*. 2021. V. 91. P. 731–739.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.09.033>
 46. International Schizophrenia Consortium, Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature*. 2009. V. 460. № 7256. P. 748–752.
<https://doi.org/10.1038/nature08185>
 47. Shi J., Levinson D.F., Duan J. et al. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophre-

- nia // *Nature*. 2009. V. 460. № 7256. P. 753–757.
<https://doi.org/10.1038/nature08192>
48. *Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S. et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature*. 2009. V. 460. № 7256. P. 744–747.
<https://doi.org/10.1038/nature08186>
 49. Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. Genome-wide association study implicates HLA-C*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2012. V. 72. № 8. P. 620–628.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.035>
 50. *Tamouza R., Krishnamoorthy R., Giegling I. et al.* The HLA 8.1 ancestral haplotype in schizophrenia: Dual implication in neuro – synaptic pruning and autoimmunity? // *Acta Psychiatr. Scand.* 2020. V. 141. № 2. P. 169–171.
<https://doi.org/10.1111/acps.13125>
 51. *Sekar A., Bialas A.R., de Rivera H. et al.* Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 // *Nature*. 2016. V. 530. № 7589. P. 177–183.
<https://doi.org/10.1038/nature16549>
 52. *Bian B., Couvy-Duchesne B., Wray N.R., McRae A.F.* The role of critical immune genes in brain disorders: Insights from neuroimaging immunogenetics // *Brain Commun.* 2022. V. 4. № 2.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac078>
 53. *Eaton W.W., Rodriguez K.M., Thomas M.A. et al.* Immunologic profiling in schizophrenia and rheumatoid arthritis // *Psychiatry Res.* 2022. V. 317.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114812>
 54. *Shivakumar V., Debnath M., Venugopal D. et al.* Influence of correlation between HLA-G polymorphism and Interleukin-6 (IL6) gene expression on the risk of schizophrenia // *Cytokine*. 2018. V. 107. P. 59–64.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.11.016>
 55. *Li J., Yoshikawa A., Alliey-Rodriguez N., Meltzer H.Y.* Schizophrenia risk loci from xMHC region were associated with antipsychotic response in chronic schizophrenic patients with persistent positive symptom // *Transl. Psychiatry*. 2022. V. 12. № 1. P. 92.
<https://doi.org/10.1038/s41398-022-01854-9>
 56. *Tamouza R., Fernell E., Eriksson M.A. et al.* HLA polymorphism in regressive and non-regressive autism: A preliminary study // *Autism Research*. 2020. V. 13. № 2. P. 182–186.
<https://doi.org/10.1002/aur.2217>
 57. *Druart M., Le Magueresse C.* Emerging roles of complement in psychiatric disorders // *Front. Psychiatry*. 2019. V. 10.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00573>
 58. *Wisseemann W.T., Hill-Burns E.M., Zabetian C.P. et al.* Association of Parkinson disease with structural and regulatory variants in the HLA region // *Am. J. Hum. Genet.* 2013. V. 93. № 5. P. 984–993.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.10.009>
 59. *Hollenbach J.A., Norman P.J., Creary L.E. et al.* A specific amino acid motif of HLA-DRB1 mediates risk and interacts with smoking history in Parkinson's disease // *PNAS*. 2019. V. 116. № 15. P. 7419–7424.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1821778116>
 60. *Kunkle B.W., Grenier-Boley B., Sims R. et al.* Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 3. P. 414–430.
<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>
 61. *Jansen I.E., Savage J.E., Watanabe K. et al.* Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 3. P. 404–413.
<https://doi.org/10.1038/s41588-018-0311-9>
 62. *Lincoln M.R., Montpetit A., Cader M.Z. et al.* A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis // *Nat. Genet.* 2005. V. 37. № 10. P. 1108–1112.
<https://doi.org/10.1038/ng1647>
 63. *Patsopoulos N.A., Baranzini S.E., Santaniello A. et al.* Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility // *Science*. 2019. V. 365. № 6460.
<https://doi.org/10.1126/science.aav7188>
 64. *Kordi-Tamandani D.M., Vaziri S., Dahmardeh N., Torkamanzei A.* Evaluation of polymorphism, hypermethylation and expression pattern of CTLA4 gene in a sample of Iranian patients with schizophrenia // *Mol. Biol. Rep.* 2013. V. 40. № 8. P. 5123–5128.
<https://doi.org/10.1007/s11033-013-2614-3>
 65. *Lu Y., Ruan Y., Hong P. et al.* T cell senescence: A crucial player in autoimmune diseases // *Clin. Immunology*. 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109202>
 66. *Langerak A.W., Groenen P.J.T.A., Brüggemann M. et al.* EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations // *Leukemia*. 2012. V. 26. № 10. P. 2159–2171.
<https://doi.org/10.1038/leu.2012.246>
 67. *Израильсон М., Касацкая С., Погорелый М. и др.* Анализ индивидуальных репертуаров Т-клеточных рецепторов // *Иммунология*. ООО Изд. гр. “ГЭОТАР-Медиа”. 2016. V. 37. № 6. P. 347–352.
 68. *Calsolaro V., Edison P.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions // *Alzheimer's & Dementia*. 2016. V. 12. № 6. P. 719–732.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
 69. *De Chirico F., Poeta E., Babini G. et al.* New models of Parkinson's like neuroinflammation in human microglia clone 3: Activation profiles induced by INF-γ plus high glucose and mitochondrial inhibitors // *Front. Cell. Neurosci.* 2022. V. 16.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2022.1038721>
 70. *Pandey J.P., Namboodiri A.M., Elston R.C.* Immunoglobulin G genotypes and the risk of schizophrenia // *Hum. Genet.* 2016. V. 135. № 10. P. 1175–1179.
<https://doi.org/10.1007/s00439-016-1706-2>
 71. *Shirts B., Prasad K., Poguegeile M. et al.* Antibodies to cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus 1 associated with cognitive function in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. V. 106. № 2–3. P. 268–274.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.07.017>
 72. *Atherton A., Armour K.L., Bell S. et al.* The herpes simplex virus type 1 Fc receptor discriminates between

- IgG1 allotypes // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. № 9. P. 2540–2547.
[https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200009\)30:9<2540::AID-IMMU2540>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200009)30:9<2540::AID-IMMU2540>3.0.CO;2-S)
73. Pandey J.P., Namboodiri A.M., Radwan F.F., Nietert P.J. The decoy Fcγ receptor encoded by the cytomegalovirus UL119-UL118 gene has differential affinity to IgG proteins expressing different GM allotypes // *Hum. Immunol.* 2015. V. 76. № 8. P. 591–594.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2015.09.005>
 74. Pandey J.P., Namboodiri A.M., Mohan S. et al. Genetic markers of immunoglobulin G and immunity to cytomegalovirus in patients with breast cancer // *Cell. Immunol.* 2017. V. 312. P. 67–70.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.11.003>
 75. Pandey J.P., Namboodiri A.M., Nietert P.J. et al. Immunoglobulin genotypes and cognitive functions in schizophrenia // *Immunogenetics.* 2018. V. 70. № 1. P. 67–72.
<https://doi.org/10.1007/s00251-017-1030-6>
 76. Kezai A.M., Lecoœur C., Hot D. et al. Association between schizophrenia and *Toxoplasma gondii* infection in Algeria // *Psychiatry Res.* 2020. V. 291.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113293>
 77. Wang A.W., Avramopoulos D., Lori A. et al. Genome-wide association study in two populations to determine genetic variants associated with *Toxoplasma gondii* infection and relationship to schizophrenia risk // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019. V. 92. P. 133–147.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.12.019>
 78. Whelan R., St Clair D., Mustard C.J. et al. Study of novel autoantibodies in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 6. P. 1341–1349.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbx175>
 79. Mehr R. Immune system modeling and analysis // *Front. Immunol.* 2014. V. 5.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00644>
 80. Agorastos A., Bozikas V.P. Gut microbiome and adaptive immunity in schizophrenia // *Psychiatriki.* 2019. V. 30. № 3. P. 189–192.
<https://doi.org/10.22365/jpsych.2019.303.189>
 81. Li Q., Zhou J., Cao X. et al. Clonal characteristics of T-cell receptor repertoires in violent and non-violent patients with schizophrenia // *Front. Psychiatry.* 2018. V. 9.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00403>
 82. Luo C., Pi X., Hu N. et al. Subtypes of schizophrenia identified by multi-omic measures associated with dysregulated immune function // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 26. № 11. P. 6926–6936.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01308-6>
 83. Gao Y., Fan Y., Yang Z. et al. Systems biological assessment of altered cytokine responses to bacteria and fungi reveals impaired immune functionality in schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2022. V. 27. № 2. P. 1205–1216.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01362-0>

Immunogenetic Factors in the Pathogenesis of Schizophrenia

M. Yu. Plotnikova^{a, b, c, *}, S. S. Kunizheva^{a, b, c}, E. V. Rozhdestvenskikh^b, and T. V. Andreeva^{a, b, c}

^aVavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

^bCenter for Genetics and Life Sciences, “Sirius” University, Krasnodarskiy krai, zem. Sirius 354340 Russia

^cLomonosov Moscow State University, Moscow, 119991 Russia

*e-mail: plotnikova.m.u.1996@gmail.com

Human predisposition to neurological diseases such as schizophrenia, Alzheimer’s, Parkinson’s and other neuropathologies is associated with genetic and environmental factors. One of the promising directions in the area of molecular neurosciences is the study of the role of immunogenetic mechanisms in different types of pathological processes in brain. This review explores the role of complex histocompatibility genes in the pathogenesis of schizophrenia, evaluating changes in the immune repertoire of T- and B-cell receptors in neuroinflammation.

Keywords: immunogenetics, schizophrenia, T-cell receptors, B-cell receptors, genome-wide sequencing, major histocompatibility complex, neuroinflammation, immunoglobulins.