

Neuregulina: un gen con múltiples funciones y gran potencial terapéutico

Neuregulin: a gene with multiple functions and a great therapeutic potential

Dr. Hernán Fernández Barrantes hernan169@gmail.com
Médico Especialista en Neurología, Universidad de Costa Rica
Hospital San Vicente de Paul, Heredia, Costa Rica

Resumen

El gen de Neuregulina codifica para una familia de proteínas con un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico y actúa en receptores ErbB tirosinquinasa. Este gen se ha ligado con múltiples enfermedades en el ser humano entre ellas el cáncer, la insuficiencia cardiaca, la esquizofrenia, la epilepsia y neuropatías periféricas. El entendimiento cada vez mayor sobre su rol ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer de mama y ya existen estudios en fase 2 usando Neuregulina recombinante como tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Todo esto además de contar con múltiples potenciales aplicaciones en el campo de la neurología y la psiquiatría.

Palabras clave: Neuregulina, gen, esquizofrenia, insuficiencia cardiaca, cáncer, epilepsia

Abstract

The Neuregulin gene encodes for a protein family with an epidermal growth factor like domain and acts on ErbB tyrosine kinase receptors. This gene has been linked with multiple diseases in the human being, among them cancer, cardiac failure, schizophrenia, epilepsy and peripheral neuropathies. The ever-growing understanding about its role has allowed us to develop new treatments for breast cancer and there are currently phase II studies using recombinant Neuregulin for the treatment of heart failure. All these advances along with many potential applications in neurology and psychiatry.

Key words: Neuregulin, gene, schizophrenia, heart failure, cancer, epilepsy

Introducción

Actualmente nos encontramos a las puertas de una nueva revolución en el campo de la medicina, la cual se está dando gracias a las técnicas que se están desarrollando para entender el funcionamiento del cuerpo humano a nivel genético y molecular.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos y genéticos siendo estudiados en la actualidad, un gen en particular y su respectiva

proteína han ido cobrando cada vez mayor atención: la neuregulina (NRG). Las funciones descritas de este abarcan varios sistemas del cuerpo entre ellos el sistema nervioso y cardiaco, así como un rol en el desarrollo del cáncer. En el caso del sistema nervioso sus funciones son varias e incluyen mielinización y regeneración de nervios periféricos^{1,2}, maduración y plasticidad de la sinapsis glutamatergica³, migración neuronal⁴, modulación de sinapsis GABAérgicas y potenciación a largo

plazo.⁵ Asimismo, se ha encontrado que esta molécula podría jugar un rol importante en la fisiopatología del cáncer, insuficiencia cardiaca, trastornos psiquiátricos, neuropatías periféricas y epilepsia.^{6,7}

La familia de las neuregulinas (NRG) es una familia de 4 genes (NRG 1 a 4), los cuales codifican proteínas que comparten un dominio similar al factor de crecimiento epidérmico; estas a su vez activan una serie de receptores ErbB tirosinquinasa. 8 Estas moléculas activan vías de señalización intracelular que llevan a respuestas celulares, las cuales incluyen estimulación o inhibición de la proliferación celular, apoptosis, migración, diferenciación y adhesión.⁹ La NRG fue descrita por primera vez en 1992 por 4 grupos diferentes de investigadores, dos de estos grupos buscaban un ligando para el oncogen ErbB2 (también conocido como HER2)^{10,11}. El tercero buscaba un factor de estimulación de la proliferación de células de Schwann¹² y el último buscaba un factor para la estimulación de la síntesis de receptores musculares de acetilcolina.¹³ La proteína descrita por estos investigadores es codificada por un gen que más tarde sería conocido como Neuregulina 1 (NRG1). El gen de NRG1 es uno de los de mayor tamaño en los mamíferos, siendo reconocidas hasta el momento 26 isoformas en las proteínas que produce, 10 de ellas en humanos, esto gracias a la presencia de múltiples promotores y a variedad de splicing¹⁴, lo cual explica la variedad de tejidos en los que se expresa y su variedad de funciones.

Su expresión es indispensable para la vida, esto ha sido comprobado con la creación de ratones knock out para NRG1, los cuales fallecen durante la embriogénesis debido a malformaciones cardiacas y desarrollo anormal de células neuronales.¹⁵

Más tarde fueron descritos además los genes NRG2, NRG3 y NRG4, sin embargo

la función e importancia de estos últimos aún no es clara⁶, por tanto, esta revisión se enfoca en las funciones de NRG¹.

Neuregulina y cáncer

Uno de los primeros trabajos en describir a la NRG1 fue como ligando del receptor HER2 (ErbB2)^{10,11}, de ahí que también sea conocida como heregulina. La sobreexpresión del gen de este receptor ya previamente había sido relacionado con la aparición de cáncer de mama¹⁶ y es catalogado como un oncogen. De manera posterior también fue ligado a tumores de colon, endometrio, estómago, meduloblastoma, pulmón, tiroides, entre otros.¹⁷

En el caso del tumor de mama, se ha encontrado una sobreexpresión del gen de ErbB2 hasta en un 30% de los casos¹⁸ y en estudios en ratones se ha observado que el sobrestímulo combinado de los receptores ErbB2 y ErbB3 lleva a transformación maligna de células mamarias epiteliales.¹⁹ Hasta hace poco tiempo, los pacientes HER2 positivos se consideraban de mal pronóstico²⁰. Esta situación se mantuvo hasta el desarrollo del trastuzumab, un anticuerpo monoclonal contra ErbB2, el cual mejoró drásticamente el pronóstico de estos pacientes al combinarlo con quimioterapia y actualmente se considera como una pieza esencial en el tratamiento de los mismos.^{21,22} A pesar su importante utilidad clínica, pronto se distinguió que en un porcentaje de los pacientes tratados con este medicamento se desarrollaron datos de cardiotoxicidad²³, lo cual a su vez abrió un nuevo campo de investigación de la NRG1 y sus efectos en el corazón.

Neuregulina e insuficiencia cardiaca

A pesar de que el trastuzumab es en general un medicamento bien tolerado, ines-

peradamente un porcentaje pequeño de los pacientes tratados desarrollaron de manera reversible diferentes grados de insuficiencia cardíaca (ICC).²⁴ Esta observación, junto con la presencia de malformaciones cardíacas en embriones de ratones knock out para el gen de NRG125 llevó a la investigación del papel de este gen en el corazón.

A nivel embrionario, estudios en ratones han encontrado que se requiere tanto la expresión de NRG1 como de sus receptores ErbB2 y ErbB4 para un adecuado desarrollo cardíaco, especialmente para una correcta trabeculación ventricular^{25,26}. La expresión de ErbB3, por su parte, es necesaria para el acojinamiento cardíaco, un proceso necesario para la formación de las válvulas cardíacas.²⁷

La actividad de NRG1 media en la proliferación y diferenciación de miocitos, regulando la progresión desde una capa unicelular de miocardio ventricular hasta la formación de trabéculas²⁸. Asimismo se ha observado que es crítica para la diferenciación de cardiomiocitos embrionarios a células marcapaso-like²⁹, permitiendo así la formación del sistema de conducción cardíaco.

En el caso del corazón adulto, estudios en ratones deficientes en ErbB2 y ErbB4 han demostrado una predisposición a la insuficiencia cardíaca.^{30,31} Desde el punto de vista de la evolución de la enfermedad, en etapas iniciales se observa un aumento en la expresión de NRG1/ErbB lo cual lleva a una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo. A medida que la enfermedad progresa se produce una inactivación de este eje lo que se asocia a una hipertrofia excéntrica y fallo de bomba.³² Se piensa que esta última fase se debe a una inhibición en la síntesis de mRNA de NRG1 por estímulo de la angiotensina II y epinefrina.³³ Estos hallazgos, le otorgan a la NRG1 potencial como un posible tratamiento de la ICC. Esta idea ya se ha logrado comprobar con éxito en ratones³⁴ y actualmente

existen estudios en humanos con NRG1 recombinante que muestran resultados prometedores^{35,36}. No obstante, la potencial relación con cáncer, en especial de mama, plantea interrogantes sobre su uso futuro.

Neuregulina y esquizofrenia

Desde hace muchos años, se propone una base genética en la fisiopatología de la esquizofrenia. Estudios en gemelos y familias han demostrado una mayor concordancia en gemelos idénticos que en dicigóticos al igual que agregación familiar.³⁷ Aunque en general existe consenso en el hecho de que la esquizofrenia es una enfermedad poligénica, con un complejo patrón de herencia y una importante interacción con el ambiente para su desarrollo, en la última década múltiples estudios de asociación y ligamiento genético han llevado a la luz un gran número de genes como posibles candidatos como genes de susceptibilidad a la esquizofrenia.

Entre los posibles genes candidatos, la NRG1 constituye uno de los más prometedores. Su relación con poblaciones esquizofrénicas fue descrita por primera vez en Islandia³⁸ y posteriormente ha sido confirmado en poblaciones inglesas³⁹, escocesas⁴⁰ y chinas⁴¹ aunque otros estudios han fallado en reproducir estos resultados.

Aunque en Costa Rica no se encontró asociación para 6 de los 7 marcadores originalmente descritos en Islandia en la región aguas arriba del promotor del gen de la NRG1,⁴² al secuenciar la región codificante del gen, se identificó una nueva mutación de cambio de sentido (Val a Leu) en el exón 11, la cual codifica para la región transmembrana de la NRG1,⁴³ donde un análisis de asociación a través de la “Prueba de asociación basada en familia” reveló que esta mutación está asociada a psicosis y esquizofrenia en esta población.

Una de las hipótesis más comúnmente citadas para la etiología de la esquizofrenia es la teoría glutamatérgica. Esta teoría se basa en la observación de que medicamentos antagonistas de glutamato reproducen o empeoran los síntomas de la esquizofrenia y de que esta, a su vez, mejora con el tratamiento con agonistas como la clozapina. Esto llevó inicialmente a pensar que la relación entre esquizofrenia y NRG1 se producía principalmente a través de su interacción con neuronas glutamatérgicas, sin embargo, evidencia reciente sugiere que el principal mecanismo de acción de la NRG1, y de su receptor más importante en el sistema nervioso central ErbB4, se produce por la modulación de la actividad y de la migración fetal de interneuronas GABAérgicas parvalbúmina positivas de espigas rápidas (IPPER), las principales interneuronas inhibitorias en el SNC.^{44,45}

Las IPPER tienen un rol vital en el control de la actividad y sincronía de las neuronas piramidales⁷ así como en la generación del ritmo Gama.⁴⁶ Se ha observado que el ritmo Gama, onda electroencefelográfica de 30 Hz a 100 Hz, es producida directamente por la actividad de las IPPER.⁴⁷ Este ritmo cumple una función importante en la atención y formación de memoria, así como en la sincronía de las neuronas piramidales, función que se sospecha podría estar relacionada con funciones de unión de características, integración polisensorial, coordinación sensorimotora, selección de señales atención-dependientes, asociación dinámica de la memoria de trabajo y formación de memoria a largo plazo.⁴⁸

Existe una aparente contradicción en la cual la NRG1 juega un rol más importante en interneuronas GABAérgica inhibitorias en vez de neuronas glutamatérgicas excitatorias. Esto es explicado gracias a trabajos recientes sobre los mecanismos de regulación de la activación de las IPPER corticales

a través de receptores de glutamato NMDA (RNMDA) en la membrana de estas células.

Se ha encontrado una presencia abundante de receptores ErbB4 en 2 secciones de las IPPER corticales: a nivel somatodendrítico y a nivel axonal. En las dendritas de estas interneuronas, estos receptores se integran en densidades postsinápticas que a su vez reciben sinapsis glutamatérgicas⁴⁹, de este modo un aumento en la actividad glutamatérgica lleva a un aumento de la actividad de las IPPER, lo que finalmente se traduce en una inhibición de las neuronas piramidales corticales.

La actividad NRG1/ErbB4 además parece influir en la cantidad de sinapsis de glutamato que las IPPER reciben. Estudios en ratones knock out para el receptor ErbB4 han logrado mostrar una disminución en la cantidad de sinapsis glutamatérgicas, y por lo tanto en la activación, que las IPPER reciben.⁴⁵ Asimismo, la disfunción de NRG1/ErbB4 consistentemente lleva a desinhibición e hiperactividad de neuronas piramidales corticales y reducción de la sincronía neuronal.⁴⁷

Existen trabajos recientes en los mecanismos de regulación de la actividad de las IPPER corticales a través de receptores de NMDA (RNMDA). Estos han mostrado que una delección condicional de la subunidad para NRG1 del RNMDA específico para estas interneuronas causa desinhibición de neuronas excitatorias corticales y reducción de la sincronía neuronal. Esto ha llevado a la aparición de síntomas relacionados a la esquizofrenia en ratones knock out para este gen, similares a los producidos por antagonistas de NMDA.⁵⁰ Todas estas observaciones logran teóricamente correlacionar la teoría glutamatérgica de la esquizofrenia con los hallazgos en la función de la NRG1, sin embargo aún queda por definir el mecanismo fisiopatológico exacto.

Neuregulina y epilepsia

El hallazgo observado sobre el papel de la NRG1 en el funcionamiento de las IPPER, así como la influencia de estas en la inhibición de las neuronas corticales piramidales, pronto llevó a los investigadores a plantear que la disfunción de este gen podría tener una relación en la aparición de crisis convulsivas. Ya previamente se había correlacionado a la disfunción de las IPPER con la producción de epilepsia;⁵¹⁻⁵³ sin embargo, no es hasta el elegante trabajo publicado por Li y colaboradores que se logra describir, a través de modelos en ratones, el mecanismo fisiopatológico a través del cual la NRG¹ estimula a las IPPER para que estas a su vez produzcan un estímulo inhibitorio GABA en las neuronas piramidales (Fig. 1). En este estudio demuestran como el estímulo de NRG1 activa al receptor ErbB⁴ de las IPPER, con esto se produce una inhibición de canales de potasio voltaje dependiente Kv1.1 a través de fosforilación. Con esto se provoca una disminución en el umbral del potencial de acción de estas neuronas, lo que provoca un aumento en la frecuencia de disparo de las IPPER.⁷

Para demostrar la relación de estos hallazgos con la epilepsia, estos investigadores observaron como ratones con delección específica del receptor ErbB⁴ de las IPPER fueron más susceptibles a la epilepsia inducida por fármacos respecto a ratones control. Además, la aplicación de NRG1 recombinante retrasó el inicio de las convulsiones y disminuyó su incidencia y severidad, con una menor tasa de estatus convulsivo. Incluso encontraron una expresión 40% menor de ErbB4 en tejido epileptogénico de lóbulo temporal humano respecto a tejido sano. Esta evidencia postula al gen de NRG¹ como un posible gen de susceptibilidad a la epilepsia y abre las puertas para un posible nuevo mecanismo en el tratamiento de la misma.

Los receptores ErbB⁴ de las IPPER son estimulados por NRG¹, esto lleva a una fosforilación de los canales de potasio voltaje dependientes Kv1.1. Esta fosforilación provoca una inhibición en la actividad de estos receptores y con ello una disminución en el umbral del potencial de acción de la neurona. De esta manera, estas neuronas son más fácilmente excitables lo que provoca un aumento en la frecuencia de disparo de las mismas y con ello aumenta la inhibición de las neuronas piramidales a través de estímulo GABA, esto finalmente lleva a una disminución de la actividad total de estas últimas y de su sincronía.

Neuregulina y el sistema nervioso periférico

Dentro de las funciones descritas de la NRG1, esta se ha relacionado con el desarrollo de las células de Schwann embrionarias y con el proceso de mielinización del sistema nervioso periférico.¹ Análisis genéticos e información obtenida a través de cultivos celulares indican que durante el desarrollo de nervios periféricos, NRG¹ es presentado por los axones a la células de Schwann acompañantes. Esta señal promueve la expansión y sobrevivencia de células precursoras de Schwann así como la mielinización.⁵⁴ De esta manera, una reducción en la expresión de NRG1 causa hipomielinización y disminución en la velocidad de conducción nerviosa, en tanto que una sobreexpresión neuronal de esta induce hipermielinización.⁵⁵

En el caso de nervios adultos, se ha observado en ratones maduros mutados para el gen de NRG1 que, aunque las fibras axonales eran normales, después de un daño axonal los axones regenerados de estas neuronas presentaban desde hipomielinización hasta ausencia total de mielina, una tasa más lenta de regeneración y un exceso de sinapsis en la unión

neuromuscular². Esto lleva a pensar que la NRG1 cumple una función indispensable para la reparación axonal luego de una noxa.

Conclusiones

El campo de la investigación en genética está dando sus primeros pasos, pero su potencial en la medicina es enorme. El caso de la neuregulina es tan sólo uno entre muchos pero es uno con múltiples implicaciones en varias especialidades médicas y su verdadero rol en la fisiología del ser humano apenas empieza a ser vislumbrado. Es muy probable que en los próximos años veamos como su entendimiento se traduzca en nuevos tratamientos de pacientes con insuficiencia cardíaca, esquizofrenia, epilepsia y neuropatías periféricas, de la misma manera que ya se observa para el caso de cáncer de mama.

Conflictos de interés:

Ninguno

Contribución

El autor desarrolló la totalidad del artículo.

Referencias

1. Chen S. et al. Neuregulin 1- erbB Signaling Is Necessary for Normal Myelination and Sensory Function. *The Journal of Neuroscience* 2006; 26(12): 3079–3086
2. Fricker, F. Axonally Derived Neuregulin-1 Is Required for Remyelination and Regeneration after Nerve Injury in Adulthood. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31(9): 3225–3233
3. Li B, Woo R, Mei L, Malinow R. ErbB4, a receptor of the schizophrenia linked protein neuregulin1, controls glutamatergic synapse maturation and plasticity. *Neuron* 2007; 54(4): 583-597
4. Rio C, Rieff H, Peimin Q, Corfas G. Neuregulin and erbB receptors play a critical role in neuronal migration. *Neuron* 1997; 19: 39-50
5. Chen Y, et al. ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons is critical for neuregulin 1 regulation of long-term potentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107 (50): 21818-21823
6. Falls D. Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Experimental Cell Research* 2003; 284: 14–30
7. Li K, et al. Neuregulin 1 regulates excitability of fast-spiking neurons through Kv1.1 and acts in epilepsy. *Nature neuroscience* 2012; 15 (2): 267-275
8. Harrison P., Law A. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene, expression and neurobiology. *Biol psychiatry* 2006; 60: 132-140
9. Yarden Y., Sliwkowski M.X. Untangling the ErbB signaling network. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2001; 2: 127–137
10. Holmes W.E., et al. Identification of heregulin, a specific activator of p185erbB2. *Science* 1992; 256: 1205–1210
11. Peles E., et al. Isolation of the neu/HER-2 stimulatory ligand: a 44 kd glycoprotein that induces differentiation of mammary tumor cells, *Cell* 1992; 69: 205–216.
12. Goodearl A.D.J., et al. Purification of multiple forms of glial growth factor. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 18095–18102.
13. Falls D.L., K.M. Rosen, G. Corfas, et al. ARIA, a protein that stimulates acetylcholine receptor synthesis, is a member of the neu ligand family, *Cell* 1993; 72: 801–815
14. Talmage D. Mechanisms of neuregulin action. *Novartis Found Symp.* 2008; 289: 74–93
15. Meyer, D, Birchmeier, C. Multiple essential functions of neuregulin in development. *Nature* 1995; 378: 386–390
16. Slamon D. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 9: 177-182
17. Stove C., Bracke M. Roles for neuregulins in human cancer. *Clinical & Experimental Metastasis* 2004; 21: 665–684
18. Breuleux M. Role of heregulin in human cancer. *Cell. Mol. Life Sci.* 2007; 64: 2358 – 2377
19. Schmitt, M., et al. Expression of heregulin by

- mouse mammary tumor cells: role in activation of ErbB receptors. *Mol. Carcinog.* 2006; 45: 490 – 505
20. Ravdin PM, Chamness GC. The c-erbB-2 proto-oncogene as a prognostic and predictive marker in breast cancer: a paradigm for the development of other macromolecular markers -- a review. *Gene* 1995; 159: 19-27
 21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783-792
 22. Valachis A., et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2011; 20(6): 485-490
 23. Hysing J., Wist E. Cardiotoxic effects of trastuzumab. *Tidsskr Nor Lægeforen nr.* 2011; 22: 131
 24. Sutler T. et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007; 1(25): 3859-3865
 25. Lee KF, Simon H, Chen H, et al. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature.* 1995; 378: 394 –398
 26. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature.* 1995; 378: 390 –394
 27. Erickson S, O'Shea KS, Ghaboosi N, et al. ErbB3 is required for normal cerebellar and cardiac development: a comparison with ErbB2- and heregulin-deficient mice. *Development* 1997; 124: 4999–5011
 28. Odiote O. Et al. Neuregulin in Cardiovascular Development and Disease. *Circ Res.* 2012; 111: 1376-1385
 29. Rentschler S, et al. Neuregulin-1 promotes formation of the murine cardiac conduction system. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 10464–10469
 30. Crone SA. et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002; 8(5): 459-465
 31. García-Rivello H et al. Dilated cardiomyopathy in Erb-b4-deficient ventricular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 289(3): H1153-60
 32. Lemmens K., Doggen K., De Keulenaer G. Role of Neuregulin-1/ErbB Signaling in Cardiovascular Physiology and Disease. *Circulation.* 2007; 116: 954-960
 33. Lemmens K, Segers VF, Demolder M, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ERBB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *J Biol Chem.* 2006; 28: 19469 –19477
 34. Liu X, Gu X, Li Z, Li X, Li H, Chang J, et al. Neuregulin-1/erbB activation improves cardiac function and survival in models of ischemic, dilated, and viral cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1438-47
 35. Zensun Sci. & Tech. Co. L. Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Recombinant Human Neuregulin-1 for Subcutaneous Administration in Patients With Chronic Systolic Heart Failure. *Clinical Trials Gov* 2010; 55(18): 1907-1914
 36. Gao R, Zhang J, Cheng L, et al. A Phase II, randomized, double-blind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1907-14
 37. Tienari P, et al. Genetic and Psychosocial Factors in Schizophrenia: The Finnish Adoptive Family Study. *Schizophrenia bulletin* 1987; 13 (3): 477-484
 38. Stefansson H, Sigurdsson E, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877– 892
 39. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 485– 487
 40. Stefansson H, Sarginson J, Kong A, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83– 87
 41. Li T, Stefansson H, Gudfinnsson E, Cai G, Liu X, Murray RM, et al. Identification of a novel neuregulin 1 at-risk haplotype in Han schizophrenia Chinese patients, but no association with the Icelandic/Scottish risk haplotype. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 698 –704

42. Walss-Bass C, Raventos H, Escamilla M, et al. Association analyses of the neuregulin 1 gene with schizophrenia and manic psychosis in a Hispanic population. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 314–321,
43. Walss-Bass C, Raventos H, Escamilla M, et al. A Novel Missense Mutation in the Transmembrane Domain of Neuregulin 1 is Associated with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 548–553
44. Vullhorst D, Neddens J, Karavanova I, et al. Selective expression of ErbB4 in interneurons, but not pyramidal cells, of the rodent hippocampus. *J Neurosci* 2009; 29: 12255-12264
45. Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, et al. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature* 2010; 464:1376-1380
46. Jensen O, Kaiser K, Lachaux JP. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *TRENDS in Neurosciences* 2007; 30 (7)
47. Wen L, Lu YS, Zhu XH, et al. Neuregulin 1 regulates pyramidal neuron activity via ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107(3): 1211-1216
48. Fries P, Nikolic D, Singer W. The gamma cycle. *TRENDS in Neurosciences* 2007; 30 (7)
49. Rico B, Marín O. Nrg1/ErbB4 in cortical development and schizophrenia. *Current Opinion in Genetics & Development* 2011; 21: 262–270
50. Belforte JE, Zsiros V, Sklar ER, et al. Postnatal NMDA receptor ablation in corticolimbic interneurons confers schizophrenia-like phenotypes. *Nat Neurosci* 2010; 13: 76-83
51. Backx L, Ceulemans B, Vermeesch JR, Devriendt K, Van Esch H. Early myoclonic encephalopathy caused by a disruption of the neuregulin-1 receptor ErbB4. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17(3): 378-82
52. Lau, D. et al. Impaired fast-spiking, suppressed cortical inhibition, and increased susceptibility to seizures in mice lacking Kv3.2 K+ channel proteins. *J. Neurosci.* 2000; 20: 9071–9085
53. Ogiwara, I. et al. Na(v)1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *J. Neurosci.* 2007; 27: 5903–5914
54. Birchmeier C. et al. Neuregulin-1, a Key Axonal Signal that Drives Schwann Cell Growth and Differentiation. *GLIA* 2008; 56: 1491–1497
55. Michailov G. et al. Axonal Neuregulin-1 Regulates myelin sheath thickness. *Science* 2004; 304: 700-703