

Received: 2011.10.24
Accepted: 2012.02.03
Published: 2012.02.24

W poszukiwaniu genu zespołu Tourette'a. Część 2. Zmienność genomu chorych

Searching for Tourette's syndrome gene. Part 2. Patient's genome variability

Anna Kowalska¹, Alina T. Midro², Piotr Janik³, Anna Gogol³,
Wojciech Służewski⁴, Andrzej Rajewski⁵

¹ Instytut Genetyki Człowieka PAN, Poznań

² Zakład Genetyki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³ Katedra i Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Warszawie

⁴ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K.Marcinkowskiego, Poznań

⁵ Katedra i Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

Streszczenie

Zespół Gillesa de la Tourette'a (GTS) jest złożonym, heterogennym, uwarunkowanym genetycznie schorzeniem. W rodzinach z GTS zidentyfikowano prawie 20 rearanżacji chromosomowych (m.in.: 7q22-q31, 8q13-q22 oraz 18q22), które wskazały regiony w genomie związane z etiologią schorzenia. Ponadto wykryto mutacje patogenne w genach: *SLITRK1* i *Dekarboksylazy L-histydynowej (HDC)* odpowiedzialne za rozwój GTS. Mutacja W317X w genie *HDC* wskazała na możliwą rolę procesów neurotransmisji z udziałem układu histaminergicznego w powstawaniu i modulacji choroby tików. Z użyciem metody analizy asocjacji genetycznych testowano rozkład polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w co najmniej 14 genach kandydujących (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DAT1*, *MAOA*, *5HTR2A*, *5HTR3A*, *TDO2*, *CNR1*, *HL-DRB*, *IL1RA*, *MOG* oraz *SGCE*). Jednak wciąż nie uzyskano jednoznacznych i powtarzalnych wyników. Niedawno u chorych wykryto występowanie rzadkich wariantów strukturalnych genów związanych z rozwojem układu nerwowego uwarunkowanych zmiennością liczby kopii określonych sekwencji DNA (CNVs).

Słowa kluczowe:

chromosomowe rearanżacje • polimorfizm pojedynczych nukleotydów • zmienność liczby kopii

Summary

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a complex, heterozygous genetic disorder. Twenty chromosomal rearrangements (7q22-q31, 8q13-q22, and 18q22) indicating genomic regions which may be involved in the etiology of the disorder have been reported in families with GTS. Moreover, pathogenic mutations responsible for GTS were found in the *SLITRK1* and the *L-histidine decarboxylase (HDC)* genes. The W317X mutation in the *HDC* gene points to a possible role for histaminergic neurotransmission in the mechanism and modulation of tic disorder. The distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) was examined in at least 14 candidate genes (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DAT1*, *MAOA*, *5HTR2A*, *5HTR3A*, *TDO2*, *CNR1*, *HLA-DRB*, *IL1RA*, *MOG*, and *SGCE*) using a case-control genetic association analysis. Still, a lack of replicated and consistent results was observed. Recently, rare structural variants of different genes involved in neurodevelopment determined by recurrent exonic copy number variations (CNVs) have been found in a subset of patients suffering from GTS.

Key words: chromosomal rearrangements • CNVs (copy number variations) • SNP (single nucleotide polymorphisms)

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=983314>

Word count: 1497

Tables: 2

Figures: –

References: 57

Adres autorki: dr hab. n.med. Anna Kowalska, Zakład Funkcji Kwasów Nukleinowych, Instytut Genetyki Człowieka PAN, ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań; e-mail: annkoyal@rose.man.poznan.pl

1. REARANŻACJE CHROMOSOMOWE ORAZ ZMIENNOŚĆ LICZBY KOPII WYBRANYCH SEKWENCJI DNA

Jedną z możliwości poznawania genetycznych uwarunkowań danego fenotypu klinicznego schorzenia jest współwystępowanie zmian na poziomie klinicznym ze zmianami chromosomowymi w kariotypie. Badania te są prowadzone z zastosowaniem zarówno klasycznych metod cytogenetycznych wykorzystujących analizę chromosomów w stadium pro- i metafazy barwionych metodą GTG (prażki G) oraz RBG (prażki R), jak i metod cytogenetyki molekularnej z wykorzystaniem reakcji hybrydyzacji *in situ* z użyciem sond znakowanych fluorescencyjnie (FISH). Zmiany mogą mieć charakter cytogenetycznie zrównoważony i jeśli są patogenne, to możemy podejrzewać obecność zmian submikroskopowych albo działania tzw. efektu pozycji genów. Zmiany w położeniu genów w genomie wskutek rearanżacji chromosomowych mogą uniemożliwiać właściwy sposób regulacji ich ekspresji. Po złamaniu chromosomu mogą też tworzyć się geny fuzyjne kodujące białka o zmienionej funkcji. Niezrównoważony zaś kariotyp może wskazywać na utratę genów, w tym na utratę genów istotnych w etiopatogenezie schorzenia.

Ciekawe są badania nad pierwszym regionem krytycznym, którego utrata może być jednym z powodów występowania GTS. Badania GTS. Badania Comminga i wsp. wskazały na związek między obecnością fenotypu GTS a występowaniem zrównoważonej translokacji chromosomowej zinterpretowanej wówczas jako t(7;18)(q22;q22.1) [10]. Bardziej szczegółowe badania tej translokacji chromosomowej przeprowadzone 10 lat później z wykorzystaniem bardziej precyzyjnych metod wykazały, że punkt złamania leży pomiędzy 7q22 a 7q31 i jest połączony z wystąpieniem delekcji submikroskopowej [4]. Kolejne niezależne doniesienie o duplikacji *de novo* tego regionu potwierdziły zaangażowanie tego regionu [35], a dalsze badania tej grupy doprecyzowały, że duplikacja była połączona z inwersją, wskazując na znaczenie *locus* w pozycji 7q31, jako miejsce genu kandydującego. W dalszych badaniach wykryto przerwanie w wyniku przegrupowania nieznanego wcześniej genu, a mianowicie genu *IMMP2L* [44]. W ubiegłym roku pojawiła się publikacja o t(2;7)(p24.2;q31) *de novo* dostarczająca kolejnego przykładu translokacji z zaangażowaniem *locus* 7q31.1 w punkcie złamania translokacji. Współwystępowanie delekcji submikroskopowej w regionie 7q31.1-7q31.2 wielkości 7,2Mb pozwoliło wykazać utratę obejmującą gen *IMMP2L* wraz z innymi genami, w tym z genem *FOXP2* zwanym

„genem gramatyki” odpowiedzialnym za powstawanie zaburzeń komunikacji werbalnej [42].

Później w rodzinach z GTS zidentyfikowano kolejne zmiany cytogenetyczne, które ujawniły umiejscowienie co najmniej kilku genów kandydujących, których mutacje mogą być związane z wystąpieniem GTS. Poza opisanym wcześniej genem *IMMP2L* obecność przegrupowania chromosomowego obejmującego długie ramię chromosomu 7 der(7)ins(7;2)(q35-q36;p213p23) może wskazywać na gen *CNTNAP2*, którego działanie jest regulowane również przez białko kodowane przez gen *FOXP2* [55]. W innej rodzinie obecność inwersji w obrębie chromosomu 13: inv(13)(q31.1;q33.1) wskazywała na związek GTS z genem *SLITRK-1* ze współistniejącymi objawami trichotilomanii [1]. Mutacje wykryte w obrębie genu *SLITRK-1* u osób z GTS bez zmian chromosomowych potwierdziły, że przegrupowanie chromosomowe prowadzące do zaburzeń funkcji tego genu miało związek z powstałym fenotypem. Ponadto badania przeprowadzone przez Matsumoto i wsp. u chorego będącego nosicielem translokacji 1;8 wskazały na możliwy związek GTS z genem *CBFA2T1* zlokalizowanym na chromosomie 8 w pozycji q22 [37]. Dotychczas wykryto prawie 20 różnych rearanżacji chromosomowych, głównie translokacji i delekcji (rzadziej inwersji i duplikacji) dużych fragmentów chromosomów (tabela 1) [5,6,15,17,19,24,35,37,42,44,46,49,50,54,55].

W genomie oprócz dużych, ale stosunkowo rzadkich aberracji chromosomowych (zwykle obejmujących fragmenty genomu o długości ponad 5 megapazasad), znacznie częściej występują mniejsze, nieuchwytnie w rutynowym kariotypowaniu, strukturalne rearanżacje genomu znane jako zmienność liczby kopii określonej sekwencji DNA (CNV: copy number variation) [38]. Zmiana liczby kopii powstaje w wyniku delekcji lub duplikacji fragmentu DNA o długości od kilku tysięcy do kilkuset tysięcy par zasad. Określenie profilu CNV w genomie chorego wymaga zastosowania najnowocześniejszych metod analizy molekularnej, tj.: mikromacierze chromosomowe, techniki sekwencjonowania DNA nowej generacji z użyciem wielu sekwencji starterowych jednocześnie (MLPA: multiple ligation-dependent probe amplification), ilościowy PCR w czasie rzeczywistym z zastosowaniem primerów przygotowanych w technologii TaqMan [38]. Zmiany w rozkładzie CNV w obrębie genów związanych z rozwojem układu nerwowego wykryto w wielu chorobach OUN [25]. Warianty strukturalne genów *CNTNAP2* i *IMMP2L*



Tabela 1. Aberracje chromosomowe wykryte w rodzinach z GTS

Chromosom	Region	Rearanżacja chromosomowa	Piśmiennictwo
Chromosom 1	1q21.1	t(1;8)(q21.1-q22.1)	[37]
Chromosom 2	2p12	t(2;18)(p12;q22)	[17]
	2p23	ins(2)(p23q22)	[55]
Chromosom 3	3p21.3	t(3;8)(p21.3-q24.1)	[6]
Chromosom 6	6q21	t(6;17)(q21p11)	[19]
Chromosom 7	7q22-q31	t(7; 18)(q22-31;q22)	[4]
	7q22-q31	dupl(7)(q22-q31)	[35]
	7q22-q31	dupl(7)(q22.1-q31.1)	[44]
	7q31.1-q31.2	del(7)(q31.1-q31.2)	[42]
	7q35	ins(7;2)(q35-q36;p21p23)	[55]
Chromosom 8	8q13-8q22	t(1;8)(q21;q22)	[15]
Chromosom 9	9p	del 9p	[54]
Chromosom 13	13q31.1-33.1	inv(13)(q31.1;q33.1)	[1]
Chromosom 14	14q31.1	analiza sprzężeń	[5]
Chromosom 17	17p11.2	del17p11.2	[49]
	17q11.2	t(6;17)(q21;p11)	[19]
Chromosom 18	18q22	del 18q22	[24]
		inv(18)(q21-q22)	[50]
Chromosom 22	22q11	del 22q11	[46]

uwarunkowane CNV znaleziono u chorych zarówno z zespołem Tourette’a jak i z ADHD, autyzmem czy schizofrenią [30]. Analiza CNV, w przeciwieństwie do badania sprzężeń genetycznych, nie wymaga dużych rodowodów i może być wykorzystana w poszukiwaniu zmian w genomie chorych z postacią sporadyczną GTS. Niedawno opublikowano wyniki badań nad profilem rozkładu CNV w grupie 111 chorych z GTS wykonanych przez Sundarama i wsp. [52]. U 10 chorych wykryto 5 rzadkich powtarzających się zmian typu delecja (u 9 chorych) i duplikacja (u 1 chorego) o rozmiarach 31-445 kilopar zasad, które nie występowały w równoległej analizowanej grupie kontrolnej 73 zdrowych osób. Wyłonione delecje były umiejscowione w sekwencjach kodujących następujących genów: *NRXN1*, *AADAC*, *CTNNA3* oraz *FSCB*. Pojedynczą duplikację znaleziono tylko u jednego chorego w regionie obejmującym geny: *KCHE1*, *KCHE2* oraz *RCAN1* (tabela 2).

2. MUTACJE PATOGENNE WARUNKUJĄCE ZESPÓŁ TOURETTE’A

Dotychczas pełne potwierdzenie związku z GTS uzyskano dla regionu chromosomu 13q31.1, w którym najpierw wykryto inwersję *inv(13)(q31.1;q33.1)* w kilku rodzinach z GTS, a później zidentyfikowano mutacje patogene w obrębie genu *SLITRK1* [1]. Dalsze badania wykazały obecność klasteru 6 genów *SLITRK* na chromosomie 13 wyznaczając region krytyczny zespołu GTS [2]. Gen *SLITRK1* koduje białko błonowe o szczególnym znaczeniu dla funkcjonowania i rozwoju wypustek nerwowych neuronów (dendrytów); w hodowlach komórkowych wspomagają ich wzrost.

Podobnie inne geny z rodziny *SLITRK* kodują białka błonowe zawierające domeny bogate w leucynę oraz region homologiczny do neurotrofinowej kinazy tyrozynowej (NTRK).

Niedawno potwierdzono wysoki poziom ekspresji genu *SLITRK1* w dotkniętych zmianami regionach kory mózgowej chorych z GTS [51]. W 2005 r. opisano pierwsze dwie patogene mutacje w genie *SLITRK1*:

- delecję pojedynczego nukleotydu w sekwencji kodującej białko oraz
- pojedynczą substytucję nukleotydową w regionie niekodującym 3’UTR warunkującą powstanie wariantu genu *SLITRK1* (var321) [1].

Pierwsza mutacja zmieniała ramę odczytu w procesie translacji w wyniku czego powstawało białko o całkowicie zmienionej strukturze drugo- i trzeciorzędowej. Druga zmiana występowała w sekwencji o potencjalnych właściwościach regulatorowych rozpoznawanej przez cząsteczki mikroRNA (miR-189). Wykryta mutacja zaburzała interakcję cząsteczki mRNA wariantu genu *SLITRK1* (var321) z miR-189, co prowadziło do zmian w metabolizmie białka [1]. Obie mutacje zidentyfikowano w dużej kohorcie chorych obejmującej 174 osoby z GTS z różnych grup etnicznych. W późniejszych badaniach populacyjnych u kilku chorych znaleziono też inne pojedyncze zmiany w sekwencji DNA genu *SLITRK1*, m.in.: c.3225 T>C; 708 C>T (Ile236Ile); 3383 G>A [57]. Natomiast żadnych mutacji nie wykryto u chorych z Austrii (n=92), Włoch (n=15), USA (n=82) i Tajwanu (n=160) [9,20,27,39]. Z danych tych wynika, iż:

Tabela 2: Zmiany w sekwencji DNA wykryte w genomie chorych z GTS

L.p.	Symbol	Gen Nazwa (w j. ang.)	Chromosom	Umiejscowienie badanej zmiany w genomie	Piśmiennictwo
I. MUTACJE PATOGENNE WARUNKUJĄCE ROZWÓJ GTS					
1.	<i>SLITRK1</i>	<i>Slit and Trk like family member 1</i>	13 q31.1	delecja 1 nukleotydu: C: C	[1]
2.	<i>SLITRK1</i>	<i>Slit and Trk like family member 1</i>	13 q31.1	region 3'UTR: var 321	[1]
3.	<i>HDC</i>	<i>L-Histidine Decarboxylase</i>	15 q21-q22	ekson 9: c.951 G > A	[26]
II. POLIMORFIZMY DNA ROZWAŻANE JAKO CZYNNIKI RYZYKA					
Szlak dopaminergiczny					
1.	<i>DRD1</i>	<i>Dopamine Receptor D1</i>	5 q35.1	- 48, A > G	[9]
2.	<i>DRD2</i>	<i>Dopamine Receptor D2</i>	11 q23	c.313 C > T	[13,21,36]
3.	<i>DRD3</i>	<i>Dopamine Receptor D3</i>	3 q13.3	Ekson 1 (MscIRFLP)	[12,32]
4.	<i>DRD4</i>	<i>Dopamine Receptor D4</i>	11 p15.5	Ekson 3: 48 pz VNTR	[16,22]
5.	<i>DAT1 (SLC6A3)</i>	<i>Dopamine Active Transporter</i>	5 p15.3	Region 3'UTR: 40 pz VNTR	[47,53,56]
6.	<i>MAO-A</i>	<i>Monoamine Oxidase A</i>	X p11.3	Promotor: 30 pz VNTR	[28]
Szlak serotonergiczny					
7.	<i>5HTR2A</i>	<i>5-Hydroxytryptamine 2a Receptor</i>	13 q14-q21	Badano cały gen	[23,34]
8.	<i>5HTR3A</i>	<i>5-Hydroxytryptamine 3a Receptor</i>	11 q23.1	Badano cały gen	[40]
9.	<i>TDO2</i>	<i>Tryptophan 2, 3-Dioxygenase</i>	4 q31-q32	Intron 6: G > T	[11]
Inne geny					
10.	<i>CNR1</i>	<i>Cannabinoid receptor 1</i>	6 q14-q15	1326T > A, 1359G > A, 1419 +1G > C.	[29]
11.	<i>HLA-DRB</i>	<i>Major histocompatibility complex, class II, DR beta</i>		6 p21.3	[48]
12.	<i>IL1RA</i>	<i>Interleukin 1 Receptor Antagonist</i>	2 q14.2	Intron 2: 86 pz VNTR	[7]
13.	<i>MOG</i>	<i>Myelin oligodendrocyte glycoprotein</i>	6 p22.1	c. 511 G > C Val142Leu	[33]
14.	<i>SGCE</i>	<i>Epsilon-sarcoglycan gene</i>	7 q21.3	Intron	[18]
III. GENY "KANDYDUJĄCE" WYŁONIONE W ANALIZIE CNV					
1.	<i>CNTNAP2</i>	<i>Contactin Associated Protein-Like 2</i>		7 q35	[3,45]
2.	<i>IMMP2L</i>	<i>Inner mitochondrial membrane peptidase 2 - like</i>		7 q31	[43]
3.	<i>NRXN1</i>	<i>Neurexin 1</i>		2 p16.3	Del. 260 110 pz [52]
4.	<i>AADAC</i>	<i>Arylacetylamide deacetylase</i>		3 q21.3-q25.1	Del. 31 451 pz [52]
5.	<i>CTNNA3</i>	<i>Alpha T catherin</i>		10 q22.2	Del. 177 985 pz [52]
6.	<i>FSCB</i>	<i>Fibrous sheath CABYR binding protein</i>		14 q21.2	Del. 444 764 pz [52]
7.	<i>KCNE1</i>	<i>Voltage-gated potassium channel 1</i>		20 q13.2	Dup. 178 968 pz [52]
8.	<i>KCNE2</i>	<i>Voltage-gated potassium channel 2</i>		8 q13.2	Dup. 178 968 pz [52]
9.	<i>RCAN1</i>	<i>Regulator of calcineurin 1</i>		21q22.12	Dup. 178 968 pz [52]

- rozpowszechnienie mutacji w genie *SLITRK1* w populacji chorych jest bardzo małe,
- rola zarówno białka *slitrk1*, jak i opisanych mutacji w rozwoju GTS pozostaje wciąż niewyjaśniona.

W 2010 r. w jednej z rodzin z GTS wykryto mutację patogenną W317X w genie *Dezkarboksylazy L-histydynowej (HDC)* enzymu odpowiedzialnego za główną w syntezie histaminy reakcję dekarboksylacji L-histydyny [26]. Tranzycja G na A w pozycji 951 eksonu 9 genu *HDC* generowała powstanie kodonu stop zamiast kodonu kodującego tryptofan.



Mutacja uniemożliwia syntezę cząsteczki *Dekarboksylazy L-histydynowej*, co prowadzi do zahamowania wytwarzania histaminy. Identyfikacja zmiany w kodonie 317 genu *HDC* rzuciła nowe światło na rolę receptorów histaminowych w rozwoju choroby. Przypuszczenie, iż zaburzony metabolizm histaminy i nieprawidłowe funkcjonowanie układu histaminergicznego ma związek z GTS może być impulsem do poszukiwań nowych rozwiązań terapeutycznych. Niestety bardzo mało wiadomo na temat złożonych mechanizmów wzajemnych oddziaływań receptorów histaminowych z innymi cząsteczkami regulatorowymi (interakcje histamina-dopamina-kwas glutaminowy) [31].

3. POLIMORFIZMY POJEDYNCZYCH NUKLEOTYDÓW (SNP)

W poszukiwaniach czynników ryzyka genetycznego w chorobach uwarunkowanych wieloczynnikowo nadal powszechnie stosowaną metodą jest analiza asocjacji genetycznych (case-control studies). Badania polegają na znalezieniu statystycznie istotnych różnic w rozkładzie częstości określonych polimorfizmów DNA, najczęściej SNP, w grupach chorych i osobników kontrolnych. Asocjacja istotna statystycznie między określonym polimorfizmem DNA a chorobą, o ile nie jest przypadkowa, występuje wtedy gdy:

- dany polimorfizm ma rzeczywisty wpływ na ryzyko choroby bądź
- dany polimorfizm jest w nierównowadze sprzężeń (linkage disequilibrium) z „prawdziwym” polimorfizmem powodującym chorobę.

Badania asocjacji genetycznych w zespole Tourette'a nie wyłoniły dotąd genu, który mógłby zostać powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka. Przebadano kilkadziesiąt różnych genów związanych głównie z procesami neurotransmisji z udziałem receptorów dopaminowych i serotoninowych (tabela 2). Uzyskane wyniki pozostają wciąż niejednoznaczne. Wykryte asocjacje nie znalazły pełnego potwierdzenia w kohortach chorych z różnych grup etnicznych [8,12,16,21,34,41,53].

W analizie asocjacji genetycznych istnieje wiele trudności interpretacyjnych prowadzących do braku powtarzalności i sprzeczności uzyskiwanych wyników. Badania z wykorzystaniem analizy asocjacji genetycznych są niedoskonałe z kilku powodów: niewystarczająco dokładnych testów statystycznych, braku związanych z chorobą biochemicznych odpowiedników genotypowanych polimorfizmów oraz nierzadko także niezgodności w diagnozach klinicznych. Często interpretacja wyników jest bardzo trudna, zwłaszcza wtedy, gdy dokładne zasady, takie jak: odpowiednia wielkość próby czy właściwa obróbka danych genetycznych i statystycznych nie są rzetelnie przestrzegane. Mimo wszystkich tych problemów, metodyka badań jest na tyle nieskomplikowana i niewymagająca dużych nakładów finansowych, że wciąż zachęca do kontynuacji poszukiwań.

Duże nadzieje na wykrycie nowych czynników ryzyka genetycznego w GTS wiąże się ze strategią GWAS (genome wide association studies) pozwalającą za pomocą mikromacierzy na poznanie rozkładu setek tysięcy polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP – single nucleotide polymorphism) w całym genomie chorego [14]. Badania z wykorzystaniem GWAS powinny zaowocować w najbliższej przyszłości identyfikacją swoistych haplotypów/genotypów predysponujących do rozwoju choroby. Określenie struktury haplotypów/genotypów i częstości ich występowania w populacji chorych umożliwi też poznanie molekularnego różnorodności klinicznej GTS. Znajomość haplotypu (rozkład SNP-ów występujących w danym chromosomie) lub genotypu (rozkład SNP-ów występujących w całym genomie) chorego uzupełniona danymi z analizy ekspresji genów (profil transkryptomu) i białek (profil proteomu) będzie najprawdopodobniej stanowić w przyszłości podstawę precyzyjnej diagnostyki i identyfikacji poszczególnych endofenotypów choroby.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T.M., Mathews C.A., Pauls D.L., Rasin M.R., Gunel M., Davis N.R., Ercan-Sencicek A.G., Guez D.H., Spertus J.A., Leckman J.F., Dure L.S. IV, Kurlan R., Singer H.S., Gilbert D.L., Farhi A., Louvi A., Lifton R.P., Sestan N., State M.W.: Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science*, 2005; 310: 317–320
- [2] Aruga J., Mikoshiba K.: Identification and characterization of *Slitrk*, a novel neuronal transmembrane protein family controlling neurite outgrowth. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2003; 24: 117–129
- [3] Belloso J.M., Bache I., Guitart M., Caballin M.R., Halgren C., Kirchoff M., Ropers H.H., Tommerup N., Tümer Z.: Disruption of the *CNTNAP2* gene in a t(7;15) translocation family without symptoms of Gilles de la Tourette syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2007; 15: 711–713
- [4] Boghossian-Sell L., Comings D. E., Overhauser J.: Tourette syndrome in a pedigree with a 7;18 translocation: identification of a YAC spanning the translocation breakpoint at 18q22.3. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996; 59: 999–1005
- [5] Breedveld G.J., Fabbri G., Oostra B.A., Berardelli A., Bonifati V.: Tourette disorder spectrum maps to chromosome 14q31.1 in an Italian kindred. *Neurogenetics*, 2010; 11: 417–423
- [6] Brett P.M., Curtis D., Robertson M.M., Dahlitz M., Gurling H.M.: Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3;8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr. Genet.*, 1996; 6: 99–105
- [7] Chou I.C., Lin H.C., Wang C.H., Lin W.D., Lee C.C., Tsai C.H., Tsai F.J.: Polymorphisms of interleukin 1 gene *IL1RN* are associated with Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2010; 42: 320–324
- [8] Chou I.C., Tsai C.H., Lee C.C., Kuo H.T., Hsu Y.A., Li C.I., Tsai F.J.: Association analysis between Tourette's syndrome and dopamine D1 receptor gene in Taiwanese children. *Psychiatr. Genet.*, 2004; 14: 219–221
- [9] Chou I.C., Wan L., Liu S.C., Tsai C.H., Tsai F.J.: Association of the *Slit* and *Trk*-line 1 gene in Taiwanese patients with Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2007; 37: 404–406
- [10] Comings D.E., Comings B.G., Devor E.J., Cloninger C.R.: Detection of major gene for Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1984; 36: 586–600
- [11] Comings D.E., Gade R., Muhleman D., Chiu C., Wu S., To M., Spence M., Dietz G., Winn-Deen E., Rosenthal R.J., Lesieur H.R., Ruge L., Sverd J., Ferry L., Johnson J.P., MacMurray J.P.: Exon and intron variants in the human tryptophan 2, 3- dioxygenase gene: potential association with Tourette syndrome, substance abuse and other disorders. *Pharmacogenetics*, 1996; 6: 307–318
- [12] Comings D.E., Muhleman D., Dietz G., Dino M., LeGro R., Gade R.: Association between Tourette's syndrome and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *Lancet*, 1993; 341: 906
- [13] Comings D.E., Wu S., Chiu C., Ring R.H., Gade R., Ahn C., MacMurray J.P., Dietz G., Muhleman D.: Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct and oppositional defiant disorder: the additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes. *Am. J. Med. Genet.*, 1996; 67: 264–288

- [14] Cowperthwaite M., Mohanty D., Burnett M.G.: Genome-wide association studies: a powerful tool for neurogenomics. *Neurosurg. Focus*, 2010; 28: E2
- [15] Crawford F.C., Ait-Ghezala G., Morris M., Sutcliffe M.J., Hauser R.A., Silver A.A., Mullan M.J.: Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum. Genet.*, 2003; 113: 154–161
- [16] Cruz C., Camarena B., King N., Páez F., Sidenberg D., de la Fuente J.R., Nicolini H.: Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorders with tics. *Neurosci. Lett.*, 1997; 231: 1–4
- [17] Cuker A., State M.W., King R.A., Davis N., Ward D.C.: Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2004; 130A: 37–39
- [18] de Carvalho Aguiar P., Fazzari M., Jankovic J., Ozelius L.J.: Examination of the SGCE gene in Tourette syndrome patients with obsessive-compulsive disorder. *Mov. Disord.*, 2004; 19: 1237–1238
- [19] Dehning S., Riedel M., Muller N.: Father-to son transmission of 6; 17 translocation in Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2008; 165: 1051–1052
- [20] Deng H., Le W.D., Xie W.J., Jankovic J.: Examination of the *SLITRK1* gene in Caucasian patients with Tourette syndrome. *Acta Neurol. Scand.*, 2006; 114: 400–402
- [21] Devor E.J.: The D2 dopamine receptor and tourette's syndrome. *JAMA*, 1992; 267: 651
- [22] Diaz-Anzaldúa A., Joobar R., Riviere J.B., Dion Y., Lespérance P., Richer F., Chouinard S., Rouleau G.A., Montreal Tourette Syndrome Study Group: Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol. Psychiatry*, 2004; 9: 272–277
- [23] Dickel D.E., Veenstra-VanderWeele J., Bivens N.C., Wu X., Fischer D.J., Van Etten-Lee M., Himle J.A., Leventhal B.L., Cook E.H.Jr, Hanna G.L.: Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*, 2007; 61: 322–329
- [24] Donnai D.: Gene location in Tourette syndrome. *Lancet*, 1987; 329: 627
- [25] Elia J., Gai X., Xie H.M., Perin J.C., Geiger E., Glessner J.T., D'arcy M., deBerardinis R., Frackelton E., Kim C., Lantieri F., Muganga B.M., Wang L., Takeda T., Rappaport E.F., Grant S.F., Berretini W., Devoto M., Shaikh T.H., Hakonarson H., White P.S.: Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol. Psychiatry*, 2010; 15: 637–646
- [26] Ercan-Sencicek A.G., Stillman A.A., Ghosh A.K., Bilguvar K., O'Roak B.J., Mason C.E., Abbott T., Gupta A., King R.A., Pauls D.L., Tischfield J.A., Heiman G.A., Singer H.S., Gilbert D.L., Hoekstra P.J., Morgan T.M., Loring E., Yasuno K., Fernandez T., Sanders S., Louvi A., Cho J.H., Mane S., Colangelo C.M., Biederer T., Lifton R.P., Gunel M., State M.W.: L-histidine decarboxylase and Tourette syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 1901–1908
- [27] Fabbri G., Pasquini M., Aurilia C., Berardelli I., Breedveld G., Oostra B.A., Bonifati V., Berardelli A.: A large Italian family with Gilles de la Tourette syndrome: clinical study and analysis of the *SLITRK1* gene. *Mov. Disord.*, 2007; 22: 2229–2234
- [28] Gade R., Muhleman D., Blake H., Johnson P., Verde R., Saucier G., Comings D.E.: Correlation of length of VNTR alleles at the X-linked MAOA gene and phenotypic effect in Tourette syndrome and drug abuse. *Mol. Psychiatry*, 1998; 3: 50–60
- [29] Gadzicki D., Müller-Vahl K.R., Heller D., Ossege S., Nöthen M.M., Hebebrand J., Stuhmann M.: Tourette syndrome is not caused by mutations in the central cannabinoid receptor (CNR1) gene. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2004; 127B: 97–103
- [30] Glessner J.T., Wang K., Cai G., Korvatska O., Kim C.E., Wood S., Zhang H., Estes A., Brune C.W., Bradford J.P., Imielinski M., Frackelton E.C., Reichert J., Crawford E.L., Munson J., Sleiman P.M., Chiavacci R., Annaiah K., Thomas K., Hou C., Glaberson W., Flory J., Otieno F., Garris M., Soorya L., Klei L., Piven J., Meyer K.J., Anagnostou E., Sakurai T., Game R.M., Rudd D.S., Zurawiecki D., McDougle C.J., Davis L.K., Miller J., Posey D.J., Michaels S., Kolevzon A., Silverman J.M., Bernier R., Levy S.E., Schultz R.T., Dawson G., O'Leary T., McMahon W.M., Wassink T.H., Sweeney J.A., Nurnberger J.L., Coon H., Sutcliffe J.S., Minshew N.J., Grant S.F., Bucan M., Cook E.H., Buxbaum J.D., Devlin B., Schellenberg G.D., Hakonarson H.: Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitous and neuronal genes. *Nature*, 2009; 259: 569–573
- [31] Haas H.L., Sergeeva O.A., Selbach O.: Histamine in the nervous system. *Physiol. Rev.*, 2008; 88: 1183–1241
- [32] Hebebrand J., Nothen M.M., Lehmkuhl G., Poustka F., Schmidt M., Propping P., Remschmidt H.: Tourette's syndrome and homozygosity for the dopamine D3 receptor gene. *Lancet*, 1993; 341: 1483–1484
- [33] Huang Y., Li T., Wang Y., Ansar J., Lanting G., Liu X., Zhao J.H., Hu X., Sham P.C., Collier D.: Linkage disequilibrium analysis of polymorphisms in the gene for myelin oligodendrocyte glycoprotein in Tourette's syndrome patients from a Chinese sample. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2004; 124B: 76–80
- [34] Huang Y., Liu X., Li T., Guo L., Sun X., Xiao X., Ma X., Wang Y., Collier D.A.: Cases-control association study and transmission disequilibrium test of T102C polymorphism in 5HT2A and Tourette syndrome. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2001; 18: 11–13
- [35] Kroisel P.M., Petek E., Emberger W., Windpassinger C., Wladika W., Wagner K.: Candidate region for Gilles de la Tourette syndrome at 7q31. *Am. J. Med. Genet.*, 2001; 101: 259–261
- [36] Lee C.C., Chou I.C., Tsai C.H., Wang T.R., Li T.C., Tsai F.J.: Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.*, 2005; 33: 272–276
- [37] Matsumoto N., David D.E., Johnson E., Konecki D., Burmester J.K., Ledbetter D.H., Weber J.L.: Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2000; 8: 875–883
- [38] Merikangas A.K., Corvin A.P., Gallagher L.: Copy-number variants in neurodevelopmental disorders: promises and challenges. *Trends Genet.*, 2009; 25: 536–544
- [39] Miranda D.M., Wigg K., Kabia E.M., Feng Y., Sandor P., Barr C.L.: Association of *SLITRK1* to Gilles de la Tourette syndrome. *Am. J. Med. Genet. Neuropsychiatr. Genet.*, 2009; 150B: 483–486
- [40] Niesler B., Frank B., Hebebrand J., Rappold G.: Serotonin receptor genes *HTR3A* and *HTR3B* are not involved in Gilles de la Tourette syndrome. *Psychiatr. Genet.*, 2005; 15: 303–304
- [41] Noble E.P.: The *DRD2* gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Pharmacogenomics*, 2000; 1: 309–333
- [42] Patel C., Cooper-Charles L., McMullan D.J., Walker J.M., Davison V., Morton J.: Translocation breakpoint at 7q31 associated with tics: further evidence for *IMMP2L* as a candidate gene for Tourette syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2011; 19: 634–639
- [43] Petek E., Schwarzbraun, Noor A., Patel M., Nakabayashi K., Choufani S., Windpassinger C., Stamenkovic M., Robertson M.M., Aschauer H.N., Gurling H.M., Kroisel P.M., Wagner K., Scherer S.W., Vincent J.B.: Molecular and genomic studies of *IMMP2L* and mutation screening in autism and Tourette syndrome. *Mol. Genet. Genomics*, 2007; 277: 71–81
- [44] Petek E., Windpassinger C., Vincent J. B., Cheung J., Boright A.P., Scherer S.W., Kroisel P.M., Wagner K.: Disruption of a novel gene (*IMMP2L*) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 2001; 68: 848–858
- [45] Poot M., Beyer V., Schwaab I., Damatova N., Van't Slot R., Prothero J., Holder S.E., Haaf T.: Disruption of *CNTNAP2* and additional structural genome changes in a boy with speech delay and autism spectrum disorder. *Neurogenetics*, 2010; 11: 81–89
- [46] Robertson M.M., Shelley B.P., Dalwai S., Brewer C., Critchley H.D.: A patient with both Gilles de la Tourette's syndrome and chromosome 22q11 deletion syndrome: clue to the genetics of Gilles de la Tourette's syndrome? *J. Psychosom. Res.*, 2006; 61: 365–368
- [47] Rowe D.C., Stever C., Gard J.M., Cleveland H.H., Sanders M.L., Abramowitz A., Kozol S.T., Mohr J.H., Sherman S.L., Waldman I.D.: The relation of the dopamine transporter gene (*DAT1*) to symptoms of internalizing disorders in children. *Behav. Genet.*, 1998; 28: 215–225
- [48] Schoenian S., Konig I., Oertel W., Remschmidt H., Ziegler A., Hebebrand J., Bandmann O.: HLA-DRB genotyping in Gilles de la Tourette patients and their parents. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2003; 119B: 60–64
- [49] Shelley B.P., Robertson M.M., Turk J.: An individual with GTS and Smith-Magenis microdeletion syndrome: is chromosome 17q11.2 a candidate region for TS putative susceptibility genes? *J. Intellect. Disabil. Res.*, 2007; 51: 620–624
- [50] State M.W., Grealia J.M., Cuker A., Bowers P.N., Henegariu O., Morgan T.M., Gunel M., DiLuna M., King R.A., Nelson C., Donovan A., Anderson G.M., Leckman J.F., Hawkins T., Pauls D.L., Lifton R.P., Ward D.C.: Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18(q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 4684–4689



- [51] Stillman A.A., Krsnik Z., Sun J., Rasin M.R., State M.W., Sestan N., Louvi A.: Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of *SLITRK1* in brain circuits implicated in Tourette syndrome. *J. Comp. Neurol.*, 2009; 513: 21–37
- [52] Sundaram S.K., Huq A.M., Wilson B.J., Chugani H.T.: Tourette syndrome is associated with recurrent exonic copy number variants. *Neurology*, 2010, 74: 1583–1590
- [53] Tarnok Z., Ronai Z., Gervai J., Kereszturi E., Gadoros J., Sasvari-Szekely M., Nemoda Z.: Dopaminergic candidate genes in Tourette syndrome: association between tic severity and 3'UTR polymorphism of dopamine transporter gene. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2007; 144B: 900–905
- [54] Taylor L.D., Krizman D.B., Jankovic J., Hayani A., Steuber P.C., Greenberg F., Fenwick R.G., Caskey C.T.: 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 1991; 41: 1513–1515
- [55] Verkerk A.J., Mathews C.A., Joosse M., Eussen B.H., Heutink P., Oostra B.A., Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics: CNTNAP2 is disrupted in family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics*, 2003, 82: 1–9
- [56] Yoon D.Y., Rippel C.A., Kobets A.J., Morris C.M., Lee J.E., Williams P.N., Bridges D.D., Vandenbergh D.J., Shugart Y.Y., Singer H.S.: Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: association with the DAT gene (*SLC6A3*). *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 2007; 144B: 605–610
- [57] Zimprich A., Hatala K., Riederer F., Stogmann E., Aschauer H.N., Stamenkovic M.: Sequence analysis of the complete *SLITRK1* gene in Austrian patients with Tourette's disorder. *Psychiatr. Genet.*, 2008; 18: 308–309

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.