



ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ  
ΤΜΗΜΑ ΜΟΡΙΑΚΗΣ  
ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ  
ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ



Tourette Syndrome **Genetics**  
The Southern and Eastern  
Europe Initiative  
<http://tsgenesee.mbg.duth.gr/>

# Η Γενετική του Συνδρόμου Gilles de la Tourette

Περιστερά Πάσχου, PhD, DABMG  
Λέκτορας Γενετικής Πληθυσμών



## Το Σύνδρομο Tourette (GTS) είναι κληρονομικό

Σε οικογένειες με GTS

Κίνδυνος για GTS ~10%

Κίνδυνος για χρόνια τικ ~15%

Κίνδυνος για ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά ~12%

Συνολικός κίνδυνος ~35-40%

10-15% των παιδιών από τον γενικό πληθυσμό  
θα εμφανίσουν παροδικά τικ



## Το Σύνδρομο Tourette (GTS) είναι κληρονομικό

### Μελέτες σε δίδυμα αδέρφια

#### Ποσοστό συμφωνίας για GTS

σε μονοζυγωτικά δίδυμα: 53%

σε διζυγωτικά δίδυμα: 8%

#### Ποσοστό συμφωνίας για χρόνια τικ

σε μονοζυγωτικά δίδυμα: 77%

σε διζυγωτικά δίδυμα: 23%

Price et al. Arch Gen Psychiatry 1985  
Hyde et al. Neurology 1992



## Ποσοστά **GTS**, **CT** (χρόνια τικ) και **OCB** (ιδεοψυχαναγκαστική συμπεριφορά) σε α' βαθμού συγγενείς ατόμων με **GTS**

Διάγνωση	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο
<b>GTS</b>	0.15	0.034	0.087
<b>CT</b>	0.175	0.168	0.173
<b>OCB</b>	0.072	0.152	0.115
<b>Σύνολο</b>	0.38	0.368	0.374



## Το σύνδρομο Tourette είναι πολυγονιδιακό και πολυπαραγοντικό

- Πολλαπλά γονίδια και πιθανή δράση φαινομένου δόσης
- Πολυγονιδιακό υπόβαθρο (δράση τροποποιητικών παραγόντων)
- Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων

### Βασικές μελέτες του προτύπου κληρονομικότητας του GTS

Pauls and Leckman 1986, Pauls et al. 1991

Eapen et al. 1993, Van de Wetering 1993

Hasstedt et al. 1995, Walkup et al. 1996

Hebebrand et al. 1997, Seuchter et al. 2000



## Εντοπισμός γονιδίων για πολυπαραγοντικά νοσήματα

Μελέτες υποψηφίων γονιδίων (**candidate gene approach**)

Ασθένεια → Αιτιοπαθογένεια → Γονίδιο → Χαρτογράφηση

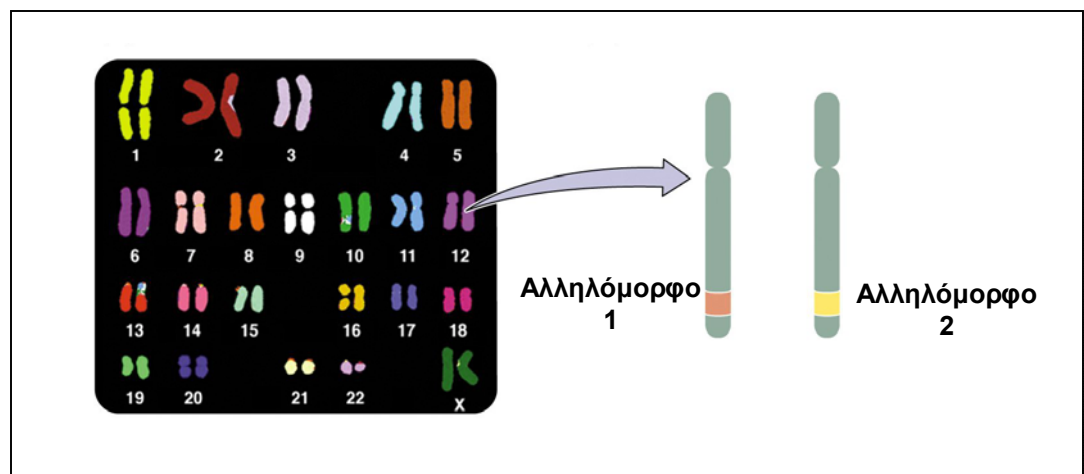
Κλωνοποίηση θέσης (**positional cloning**)

Ασθένεια → Χαρτογράφηση → Γονίδιο → Αιτιοπαθογένεια



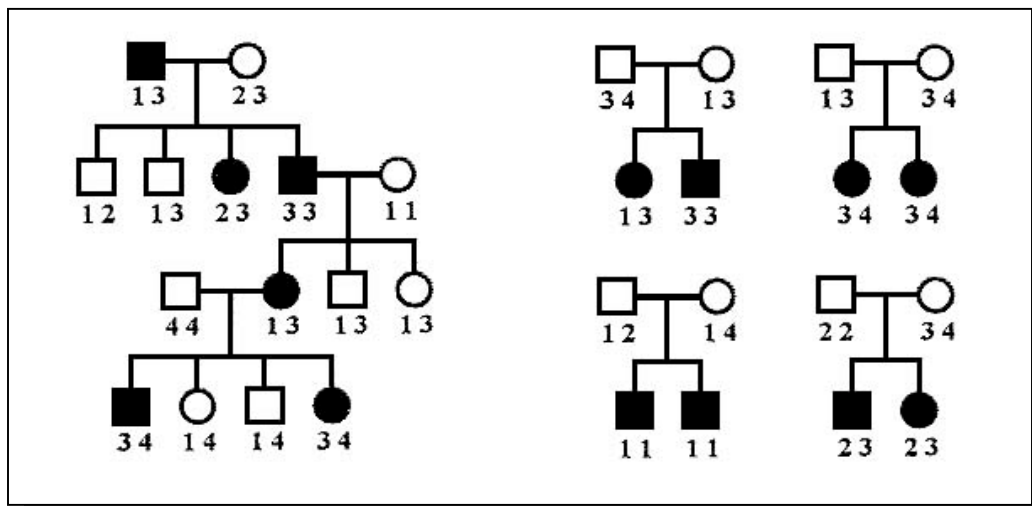
## Χρήση πολυμορφικών δεικτών για μελέτες σύνδεσης και συσχέτισης

- Πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου  
(Single Nucleotide polymorphisms - SNPs)
- Μικροδορυφόροι (επαναλήψεις δι- ή τρι-νουκλεοτιδίων  
(microsatellites - STRPs)

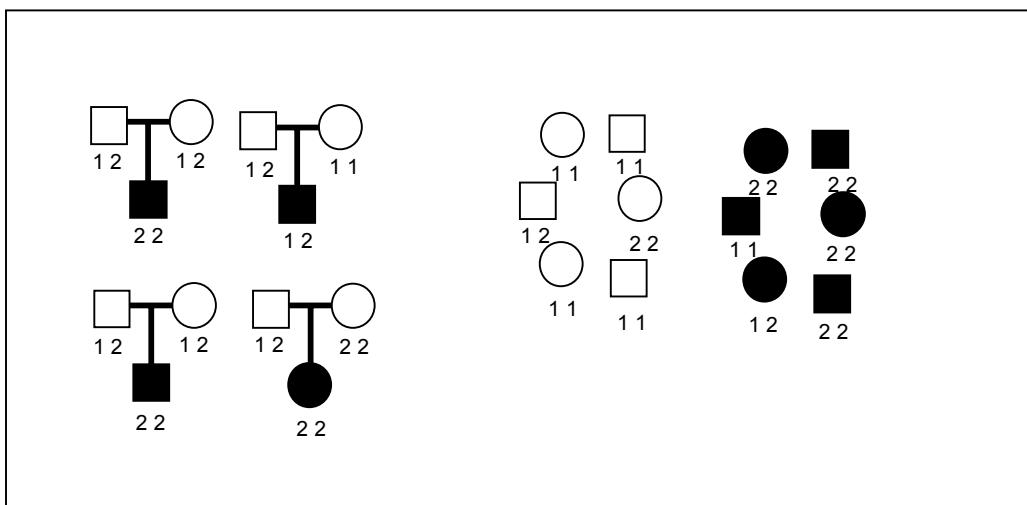




## Μελέτες σύνδεσης



## Μελέτες συσχέτισης







## Μελέτες υποψηφίων γονιδίων για το GTS

- Συσχέτιση γονιδίων από τη ντοπαμινεργική οδό
  - Υποδοχείς της ντοπαμίνης  
**DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5**  
(Grice et al. 1996, Comings et al. 1997, Lee et al. 2005 κ.α.)
  - **Μεταφορέας της ντοπαμίνης (DAT1)**  
(Comings et al 1996, Faraone et al. 2005, Yoon et al. 2007 κ.α.)
  - **Μονοάμινο οξειδάση A (MAO-A)**  
(Gade et al.1998, Díaz-Anzaldúa et al. 2004 κ.α.)
- Συσχέτιση γονιδίων από τη σεροτονινεργική οδό
  - **Μεταφορέας της σεροτονίνης (5HTT)**  
(Comings et al. 2001, Cheon et al. 2004 κ.α.)
  - **Υδροξυλάση-2 της τρυπτοφάνης (TPH2)** (Mössner et al 2007)
  - **Μονοάμινο οξειδάση A (MAO-A)**  
(Gade et al.1998, Díaz-Anzaldúa et al. 2004 κ.α.)
- Συσχέτιση αδρενεργικών υποδοχέων
  - **ADRA2A, ADRA2C**  
(Xu et al. 2003 κ.α.)

Συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα

Κυριότερο πρόβλημα το μικρό μέγεθος δείγματος



## Μελέτες σύνδεσης και συσχέτισης

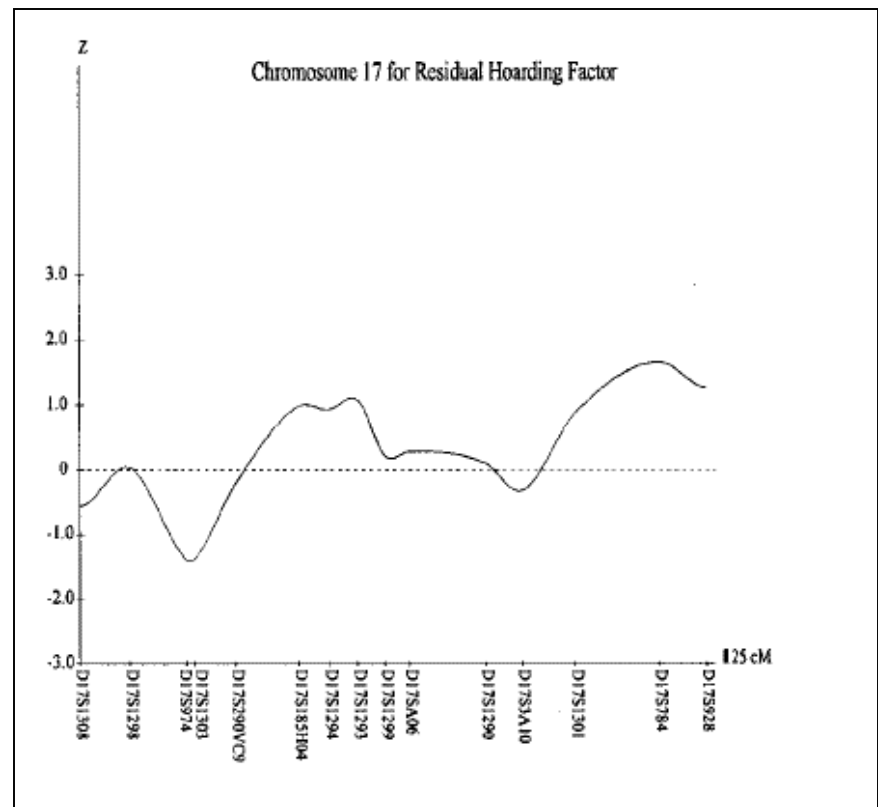
Αναφορά	Δείγμα	Χρωμοσώματα που εμπλέκονται
Barr et al. 1999	8 μεγάλες οικογένειες	5, 19
TSAICG 1999	92 ζεύγη αδελφών	4q, 8p
Merette et al. 2000	1 μεγάλη Καναδική οικογένεια	11q
Simonic et al. 2001	πληθυσμιακή μελέτη	2p, 8q, 11q
Curtis et al. 2004	1 μεγάλη οικογένεια	5, 10, 13
Paschou et al. 2004	4 μεγάλες οικογένειες και 96 τριάδες	17q25
TSAICG 2006	265 ζεύγη αδελφών και 18 μεγάλες οικογένειες	2p



## Η περιοχή 17q25 ως υποψήφια για συσχέτιση με το GTS

Ενδείξεις από

- μελέτη μεγάλου οικογενειακού δένδρου από τη Utah (Leppert et al. 1996)
- μελέτη ζευγών αδελφών με GTS και συμπτώματα συλλογής αντικειμένων (Zhang et al. 2002)



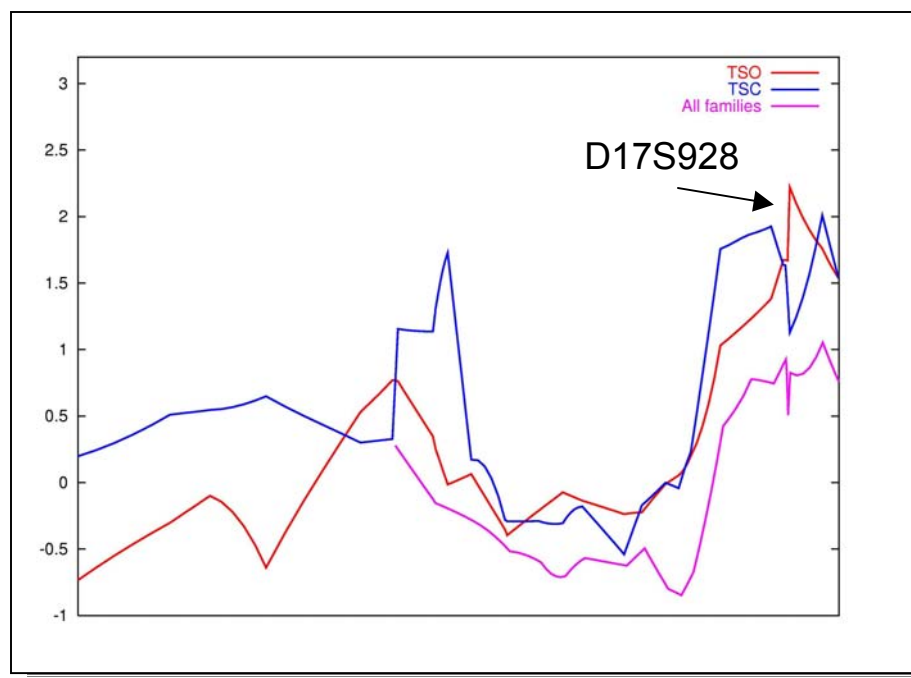
Zhang et al. Am J Hum Genet 2002



## Η περιοχή 17q25 ως υποψήφια για συσχέτιση με το GTS

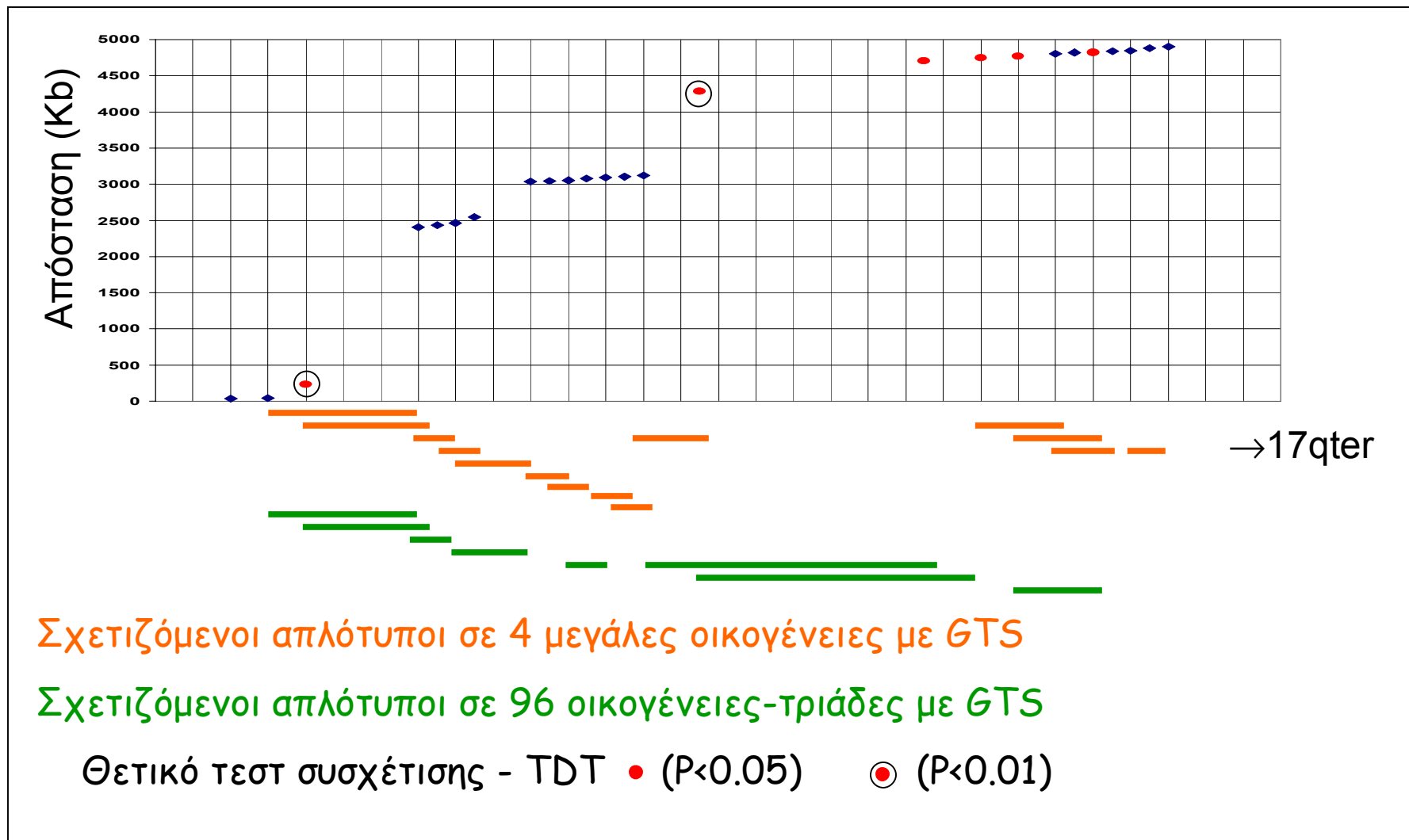
### Ανάλυση σύνδεσης του 17q25

- 4 μεγάλες οικογένειες (συνολικά 462 άτομα - 105 με GTS)
- 13 μικροδορυφόροι σε ολόκληρο το 17
- 17 επιπλέον μικροδορυφόροι (17q25)
- 25 SNPs στο 17q25
- Επαλήθευση σε 96 τριάδες από τον Καναδά (ένα παιδί με GTS και γονείς)





## Έλεγχος συσχέτισης με 25 SNPs στο 17q25





## ΚΥΤΤΑΡΟΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΜΕ GTS

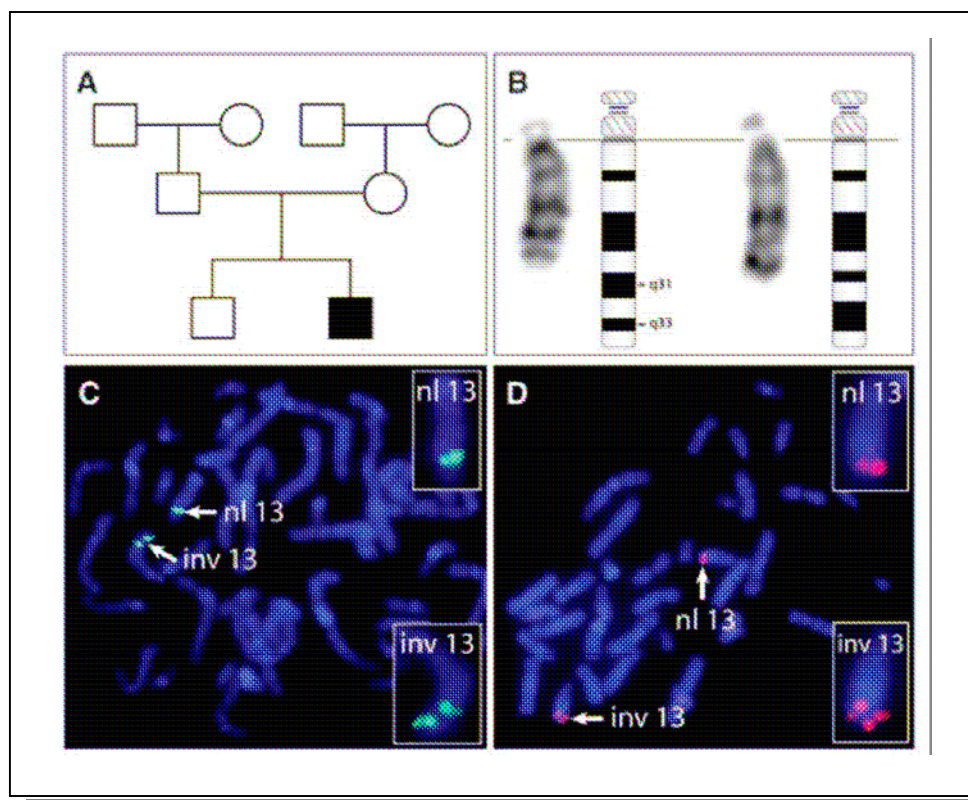
- **Taylor et al. 2001** - μονοσωμία για το χρωμόσωμα 9
- **Brett et al. 1996** - μετατόπιση - χρωμοσώματα 3 και 8
- **Comings et al. 1996** - μετατόπιση - χρωμοσώματα 7 και 18
- **Petek et al. 2001** - διπλασιασμός του χρωμοσώματος 7q - **IMMP2L**
- **Crawford et al. 2003** - μετατόπιση - χρωμοσώματα 6 και 8
- **State et al. 2003** - αναστροφή του χρωμοσώματος 18q21-q22
- **Verkerk et al. 2003** - μετατόπιση - χρωμοσώματα 7 και 2 - **CNTNAP2**
- **Abelson et al. 2005** - αναστροφή στο 13q - **SLITRK1**

• ΣΤΙΣ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ, ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΠΟΥ ΔΕΝ ΕΠΑΛΗΘΕΥΤΗΚΑΝ ΣΕ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΜΕΛΕΤΕΣ



## SLITRK1

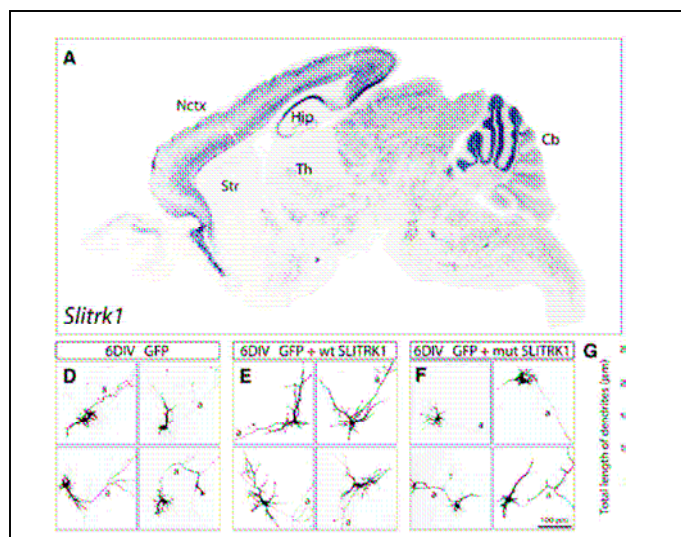
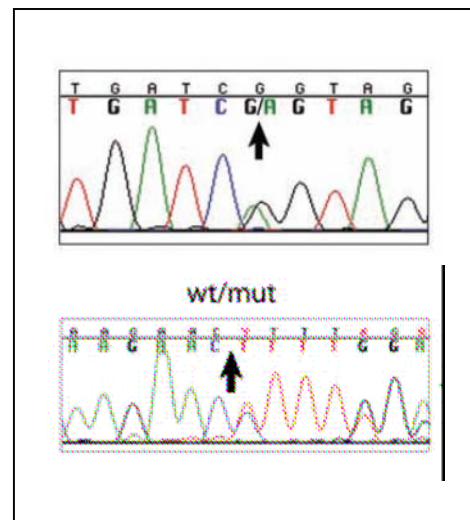
Το γονίδιο «Slit and Trk-like 1» (SLITRK1) εξετάστηκε ως υποψήφιο για το GTS λόγω της εγγύτητάς του σε μια χρωμοσωμική αναστροφή στο 13q31.1 σε ένα παιδί με GTS.





## SLITRK1

Με έλεγχο 174 ανεξάρτητων ασθενών βρέθηκαν σε ένα άτομο μια μετατόπιση πλαισίου ανάγνωσης και σε δύο άτομα μία σημειακή μετάλλαξη. Οι μεταλλάξεις αυτές απουσίαζαν από 3600 χρωμοσώματα ελέγχου.



- Το mRNA του SLITRK1 εκφράζεται σε περιοχές του εγκεφάλου που έχουν εμπλακεί στην παθολογία του GTS.
- Παρουσία μεταλλαγμένου SLITRK1, καταστέλλεται η αύξηση των δενδριτών σε καλλιέργειες νευρικών κυττάρων.





## Αδυναμία επαλήθευσης της συσχέτισης του SLITRK1 με το GTS

- Μελέτη 1191 ατόμων με GTS και 2382 γονέων (μεγάλες οικογένειες και πυρηνικές οικογένειες ζευγών προσβεβλημένων αδελφών και τριάδων)
- Έλεγχος για την παρουσία των μεταλλάξεων που αναφέρθηκαν από τους Abelson et al (2005)
- Η μετάλλαξη βρέθηκε σε 3 υγιείς γονείς χωρίς να μεταβιβάζεται στα προσβεβλημένα παιδιά
- Αρνητικά αποτελέσματα για τη συσχέτιση συχνών πολυμορφισμών του γονιδίου



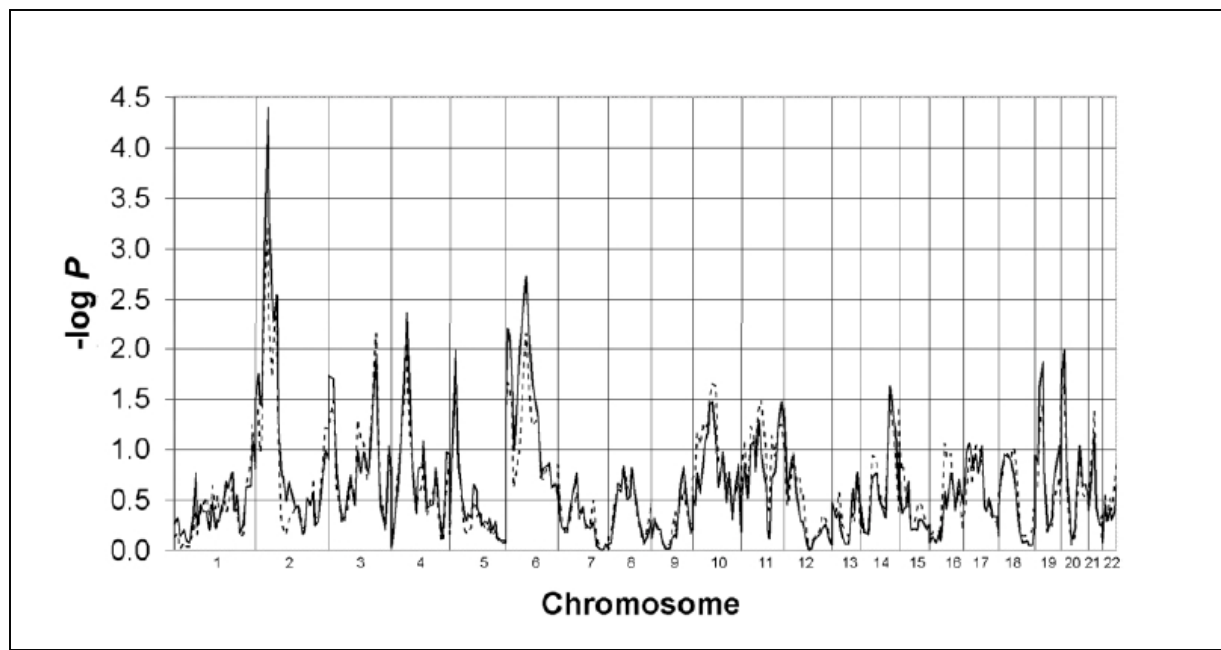
## Ανίχνευση ολόκληρου του γονιδιώματος Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics

- 2040 άτομα
  - 265 πυρηνικές οικογένειες με ζεύγη προσβεβλημένων αδελφών
  - 18 μεγάλες οικογένειες  
(η μεγαλύτερη με 272 άτομα συνολικά - 91 με GTS ή CT)
- Συνολικά 928 άτομα με GTS ή CT
  - 311 από αυτά εμφάνιζαν και OCD
  - 31 εμφάνιζαν μόνο OCD
- Τυποποίηση με 390 μικροδορυφόρους
  - ανά 10 cM σε όλο το γονιδίωμα
  - μέση ετεροζυγωτία >80%
- Λεπτομερής φαινοτυπική εκτίμηση
  - YGTSS, YBOCS, Conners, K-SADS-PL, SCID (ενήλικες)



## Ανίχνευση ολόκληρου του γονιδιώματος

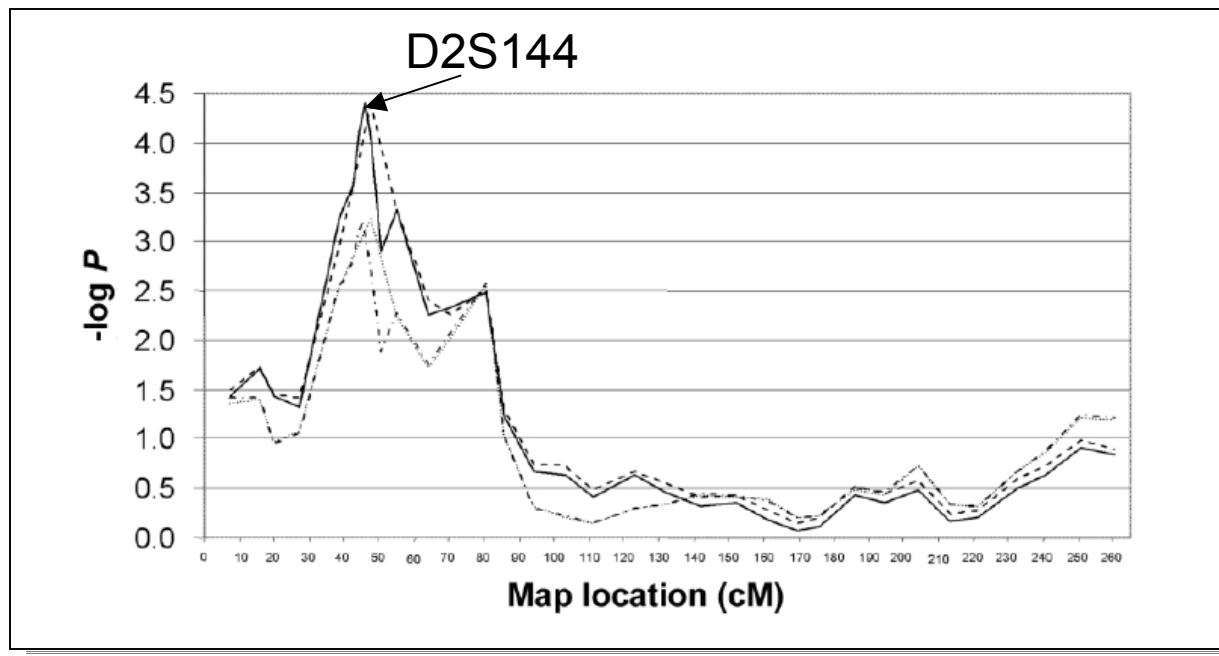
Ανάλυση σύνδεσης 390 μικροδορυφόρων σε 2040 άτομα από μεγάλες οικογένειες και ζεύγη αδελφών (928 άτομα με GTS)





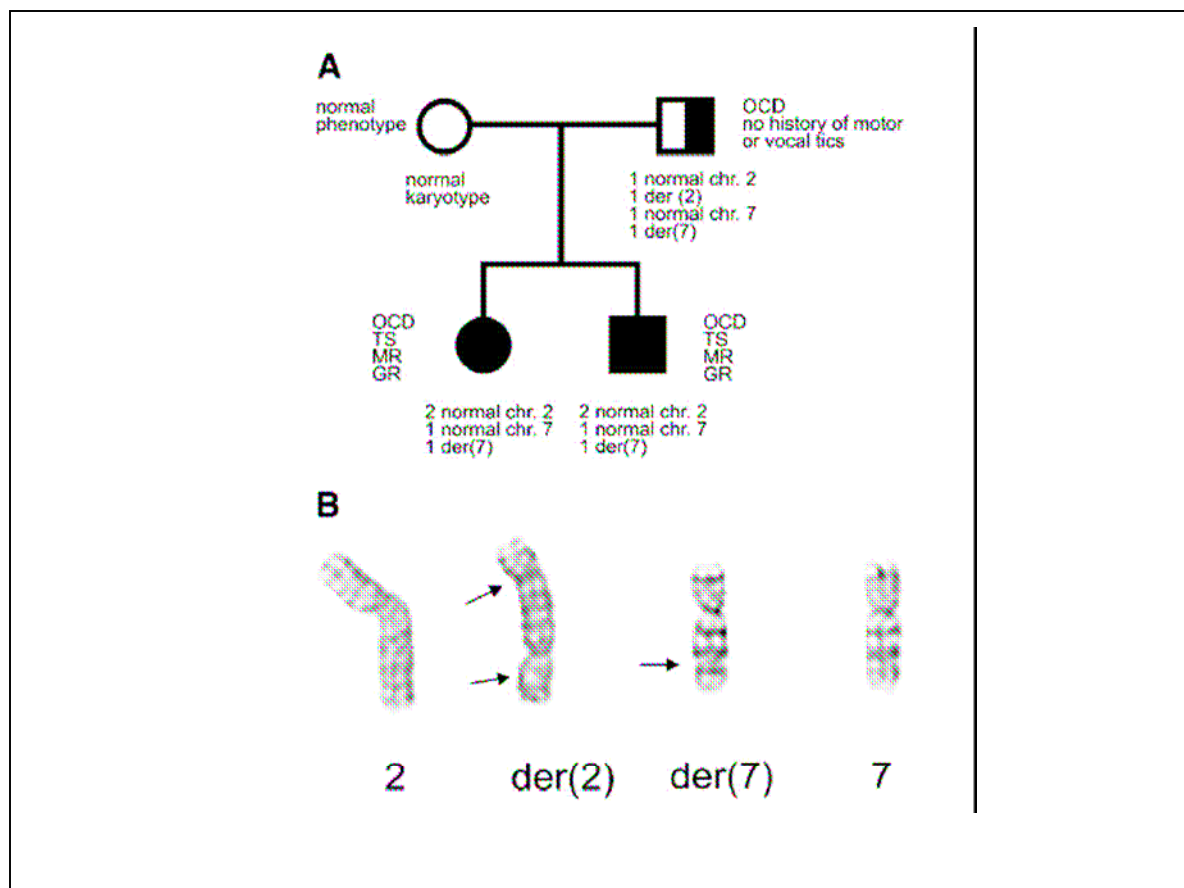
## Ανίχνευση ολόκληρου του γονιδιώματος

Αποτελέσματα λεπτομερούς ανάλυσης στο 2p32.2





## Επιπλέον ενδείξεις για την ενοχοποίηση του 2p





## Η Γενετική του Συνδρόμου Tourette Πρωτοβουλία της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης

- Εντοπισμός των γονιδίων προδιάθεσης για το GTS
- Εναρμόνιση των κλινικών πρακτικών για το GTS στην Ευρώπη
- Προαγωγή της μελέτης του GTS στην Ευρώπη
- Εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας και εκπαιδευτικών
- Ενημέρωση ατόμων με GTS και οικογενειών
- Ευαισθητοποίηση της κοινής γνώμης

**Συμμετοχή από επτά χώρες της Νότιοανατολικής Ευρώπης υπό τον συντονισμό της Ελλάδας (Δημοκρίτειο Παν/μιο Θράκης)**

**(Ελλάδα, Ιταλία, Ουγγαρία, Αλβανία, Πολωνία, Ουκρανία, Ρωσία)**



## Η Γενετική του Συνδρόμου Tourette Πρωτοβουλία της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης

- Δημιουργία τράπεζας δειγμάτων για το GTS
  - Στόχος πάνω από 600 οικογένειες (τριάδες: παιδί με GTS και δύο γονείς) από τις επτά χώρες που συμμετέχουν
- Ανοικτή πρόσκληση σε επιπλέον Ευρωπαϊκές χώρες
- Στόχος για την Ελλάδα: το λιγότερο 100 οικογένειες (τριάδες) με GTS

<http://utopia.duth.gr/~ppaschou/TSGeneSEE>

<http://tsgenesee.mbg.duth.gr>



## Η Γενετική του Συνδρόμου Tourette Πρωτοβουλία της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης

- Συνεργασία με το Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics
- Συμμετοχή σε παγκόσμια μελέτη για τη διαλεύκανση της γενετικής βάσης του GTS
  - 1<sup>η</sup> φάση: 2.000 άτομα με GTS (κυρίως από τις ΗΠΑ)
  - 2<sup>η</sup> φάση: πάνω από 4.000 άτομα με GTS από περισσότερες από δεκαπέντε χώρες από ολόκληρο τον κόσμο
- Σάρωση ολόκληρου του γονιδιώματος με περισσότερους από 500.000 γενετικούς δείκτες

**Δυνατότητα συμμετοχής ασθενών από ολόκληρη την Ελλάδα (μέσω παραπομπών ή πλήρους συμμετοχής στη μελέτη)**

<http://utopia.duth.gr/~ppaschou/TSGeneSEE>

<http://tsgenesee.mbg.duth.gr>

[tsgenesee@gmail.com](mailto:tsgenesee@gmail.com)



# ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

## Ελλάδα

Δημήτρης Γεωργιάδης

**Παιδοψυχιατρική Εταιρεία Ελλάδος**

Αναστασία Κουμούλα

Βάια Τσιρώνη

Χρήστος Ανδρούτσος

**Σισμανόγλειο Γενικό Νοσοκομείο Αττικής**

Κρίτων Χριστιανόπουλος

Βάιος Νταφούλης

**Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης**

Μάγδα Λιακοπούλου

**Γενικό Νοσοκομείο Παιδων «Αγία Σοφία»**

## ΗΠΑ

Kenneth K. Kidd

Judith Kidd

Andrew Pakstis

James Leckman

Robert King

**Yale University**

David Pauls

**Harvard University**



Η ομάδα του TSGeneSEE - <http://tsgeneseesee.mbg.duth.gr/>

## Ουγγαρία

Csaba Barta, Julia Gadoros, Vadaskert

## Πολωνία

Tomasz Wolanczyk, Warsaw University

## Ιταλία

Renata Rizzo, University of Catania

## Ρωσία

Anatoly Severny, Moscow Res. Institute of Psychiatry

## Ουκρανία

Vsevolod Rozanov, Odessa University

## Αλβανία

Mira Kapisyzi, University Hospital Centre "Mother Theresa"

Με τη χρηματοδότηση του Tourette Syndrome Association, USA