

# Genetikken bag Gilles de la Tourettes syndrom

Birgitte Bertelsen<sup>1</sup>, Linea Melchior<sup>1</sup>, Nanette Mol Debes<sup>2</sup>, Liselotte Skov<sup>3</sup>, Karen Brøndum-Nielsen<sup>1</sup> & Zeynep Tümer<sup>1</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Center for Anvendt Human Molekylærgenetik, Kennedy Centret  
2) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital  
3) Tourette Klinikken, Glostrup Hospital

Gilles de la Tourettes syndrom (GTS) er en medfødt neurobiologisk lidelse, der er karakteriseret ved ufrivillige bevægelser og lyde (tics) [1]. GTS er ofte ledsaget af komorbiditeter som *attention deficit hyperactivity disorder* (ADHD) og *obsessive compulsive disorder* (OCD) [2]. Desuden er forekomsten af ledsagetilstande som bl.a. angst, depression og søvnforstyrrelser signifikant højere hos GTS-patienter end hos resten af befolkningen [3]. Prævalensen af GTS er 1%, men det er svært at vurdere den reelle prævalens, da personer med tics ofte ikke søger læge [3]. Forholdet mellem drenge og piger er ca. 4,3:1 [3]. GTS er en kompleks sygdom, hvor flere gener i samspil med miljøfaktorer og formentlig også epigenetiske modifikationer indgår i patogenesen. Trods intensiv forskning på området er disse faktorer stort set ukendte.

Meget tyder på, at der findes et vist overlap mellem de patologiske mekanismer, der indgår i udviklingen af komorbide sygdomme. Identificeringen af mulige GTS-gener og et øget kendskab til ætiologien vil derfor ikke kun gavne GTS-patienter, men også patienter med andre komorbide sygdomme i form af bedre rådgivning og mere individuelle behandlingsmuligheder.

Formålet med denne artikel er at give et overblik over den nuværende viden om de genetiske faktorer, der indgår i udviklingen af GTS, og over tidligere og igangværende forskning på området (Tabel 1).

## IDENTIFICERING AF MULIGE KANDIDATGENER TIL OG OMRÅDER FOR GILLES DE LA TOURETTES SYNDROM

I jagten på en bedre forståelse af genetikken bag GTS har der været anvendt forskellige studier (Tabel 2).

### Tvillingestudier

De få GTS-tvillingestudier, der er udført, viser, at der er en højere konkordansrate hos monozygote end hos dizygote tvillinger [4, 5], hvilket tyder på, at genetiske faktorer spiller en afgørende rolle for udviklingen af GTS. Dog er konkordansraten hos monozygote tvillinger ikke 100%, hvilket bekræfter en miljømæssig indflydelse. Der er ikke tidligere lavet tvillingestudier med GTS-patienter i Danmark, og i samarbejde med Det Danske Tvillingeregister er vi på Kennedy Centret i gang med at undersøge konkordansraterne hos danske tvillinger, der har GTS.

### Segregationsanalyser

De tidlige segregationsanalyser af GTS indikerede en autosomal dominant arvegang med ufuldstændig penetrans. Nyere studier tyder imidlertid på en mere kompleks arvegang, hvor flere faktorer (både genetiske og miljømæssige) er til stede samtidigt. Det lader desuden til, at ét eller nogle få gener har en stor betydning, mens flere andre gener måske spiller en mindre rolle i udviklingen af GTS [2].

### Koblingsanalyser og associationsstudier

I flere store studier har man brugt koblingsanalyser til identifikation af kromosomområder, der indgår i GTS. Det hidtil største, der er udført af Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, viste en mulig kobling til kromosom 2p23.2 [6], men resultatet var forbundet med usikkerhed, da studiet også inkluderede patienter med kronisk ticlidelse.

Ved hjælp af et andet mindre koblingsstudie med en familie med otte børn fandt man en mutation i *L-histidin-decarboxylase (HDC)*-genet hos faderen og samtlige børn. Mutationen kunne ikke genfindes hos 720 andre GTS-patienter [7], så selvom *HDC*-genet formentlig indgik i udviklingen af GTS i denne familie, er der nok tale om en sjælden variation.

Det meget begrænsede kendskab til patofysiologien bag GTS gør det svært at vælge potentielle kandidatgener, som kan undersøges i konventionelle



## FAKTABOKS

Gilles de la Tourettes syndrom (GTS) er en kompleks multifaktoriel sygdom, hvor både genetiske og miljømæssige faktorer har indflydelse på sygdomsudviklingen.

Den genetiske baggrund for og de patofysiologiske mekanismer, der indgår i sygdommen, er stort set ukendte.

Et enkelt eller nogle få gener menes at spille en dominerende rolle i udviklingen af sygdommen, mens flere andre gener kan spille en mindre rolle.

Flere gener er foreslået som kandidatgener for GTS, men ændringer i disse gener har generelt ikke kunnet genfindes hos andre GTS-patienter.

GTS er ofte ledsaget af *obsessive compulsive disorder* og *attention deficit hyperactivity disorder*, og ny viden om GTS-patogenesen vil derfor højst sandsynligt også kunne resultere i øget forståelse af disse sygdomme.

associationsstudier. På baggrund af viden om forskellige typer medicin, som reducerer tics hos nogle GTS-patienter, har man dog undersøgt gener, som indgår i dopamin-, noradrenalin- og serotonin-signaleringsmekanismer i hjernen. De fundne associationer har imidlertid ikke kunne genfindes hos andre grupper af GTS-patienter [2].

De traditionelle associationsstudier er ved at blive afløst af *genome-wide association studies* (GWAS), som anvendes til at finde associationer med variationer i hele genomet og ikke kun i udvalgte kandidatgener. Resultaterne af det første GWAS med GTS-patienter forventes offentliggjort senest i løbet af 2012 [8]. Udbyttet af GWAS af andre neuropsykiatriske sygdomme har endnu ikke resulteret i signifikante associationer, og forventningerne til GTS-studiet er derfor afdæmpede.

På tilsvarende måde vil nutidens koblingsstudier nok blive forbedret af den seneste udvikling inden for *next generation sequencing* (NGS), som vil resultere i koblingsstudier med langt højere opløselighed end tidligere. Mens man i GWAS kan finde ofte forekommende varianter, der har en lille effekt på GTS-patogenesen, vil man i NGS-studier kunne påvise sjældne variationer med en større effekt.

#### Balancerede kromosomændringer

Undersøgelser af balancerede kromosomændringer hos personer med GTS har ført til identificeringen af tre mulige GTS-kandidatgener:

*Slit and Trk-like family, member 1 (SLITRK1)* blev foreslået som GTS-gen efter opdagelsen af en de novo-inversion af kromosom 13 hos en patient med GTS og ADHD [9]. Efterfølgende er der fundet en mutation i den kodende del af genet hos en enkelt patient og en variation i et ikkekodende område af genet hos fire patienter. Da variationen også er fundet hos personer uden GTS og ikke segregerer GTS i samtlige undersøgte familier [10], er der næppe tale om et major gen, men nok snarere et gen, som disponerer for GTS.

*Contactin-associated protein-like 2 (CNTNAP2)* blev foreslået som kandidatgen efter fundet af et kromosomalt rearrangement hos en familie med bl.a. GTS [11]. I et efterfølgende studie sættes der dog spørgsmålstegn ved betydningen af *CNTNAP2*, da en familie uden GTS fik identificeret en balanceret t(2;7)-translokation, som ødelagde *CNTNAP2*-genet [12]. Man har i adskillige studier sat *CNTNAP2* i forbindelse med diverse sprogudviklingsvanskeligheder samt autisme og skizofreni [13]. *CNTNAP2* øger altså formentlig disponeringen for forskellige neurologiske sygdomme og ikke specifikt GTS.

*Inner mitochondrial membrane peptidase 2 like*

(*IMMP2L*) blev foreslået som kandidatgen efter fundet af ikkefamilær GTS og en de novo-duplikation, hvori genet indgik, hos en dreng [14]. I et efterfølgende studie kunne man dog ikke finde mutationer i *IMMP2L*-genet hos 39 GTS-patienter [15]. Interessen for *IMMP2L* er for ganske nylig blevet vakt igen efter identificeringen af en GTS-patient med en translokation, der trunkerer genet [16].



TABEL 1

Overblik over gener/områder, der har været sat i forbindelse med Gilles de la Tourettes syndrom.

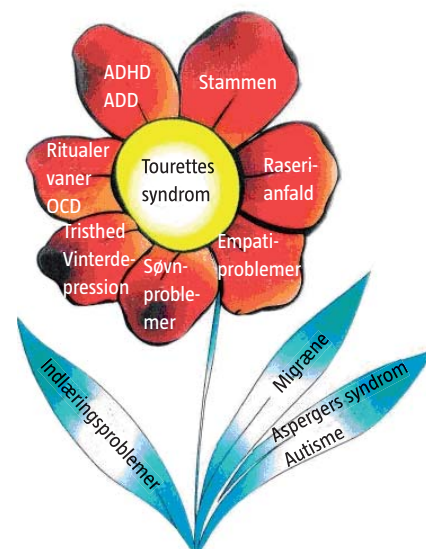
	Symptomer	Gener/genomiske områder
Koblingsanalyser	GTS/OCD	<i>HDC</i>
	GTS	Områder på kromosom 5, 10 og 13
	GTS	14q31.3
	GTS	1p31.1-21.2, 3p24.1-14.3
	GTS	5q13.2-q12.1
	GTS/OCD	11q23
	GTS	17q25
	GTS	2p11.2
	GTS	2p11, 8q22, 11q23-24
	GTS/OCB/ADHD	3q29
	GTS	2p23.2
	GTS/OCD/ADHD	4q, 8p
Associationsstudier	GTS/OCD	<i>DLGAP3</i>
	GTS	<i>HTR2C</i>
	GTS/OCD/ADHD	7q31
	GTS/OCD/ADHD	11q24
	GTS	<i>DRD2</i>
	GTS	<i>IL1RN</i>
	GTS/OCD/ADHD	<i>SLITRK1</i>
	GTS/OCD/ADHD	<i>MEIS1, MAP2K5/LBXCOR1, BTBD9</i>
	GTS/OCD/ADHD	<i>DRD4, DAT1, COMT</i>
	GTS/OCD	<i>SLITRK1</i>
GTS/OCB/ADHD	<i>SLITRK1</i>	
Cytogenetiske undersøgelser	GTS/OCD	7q22-31, 18q22.3
	GTS/OCD/ADHD	6p23, 8q13
	GTS	6q21, 17p11
	GTS	7q31
	GTS	1q21.1, 8q11.1
	GTS/OCB/ADHD	22q11.2
	GTS/OCD	<i>CNTNAP2</i>
	GTS/OCB/ADHD	17p11.2
	GTS/ADHD	<i>SLITRK1</i>
	GTS	<i>IMMP2L</i>
Mikro-array	GTS/OCB	22q11.2
	GTS/ADHD	<i>NLGN4</i>
	GTS/OCD/ADHD	<i>NRXN1, AADAC, CTNNA3, FSCB, KCHE1, KCHE2, RCAN1</i>

ADHD: *attention deficit hyperactivity disorder*; GTS: Gilles de la Tourettes syndrom; OCB: *obsessive compulsive behaviour*; OCD: *obsessive compulsive disorder*. (Referencer kan oplyses ved henvendelse til forfatterne).

### Kromosom-mikro-array-analyser

Nyere forskning har vist, at nogle kopiantalsvariationer (submikroskopiske deletioner/duplikationer kaldet CNV'er) bidrager til manifestationen af komplekse neurologiske sygdomme som autisme og skizofreni [17]. Undersøgelser af kobling af CNV'er til GTS er derfor et lovende fremtidigt forskningsområde.

Til dato har brugen af kromosom-mikro-array-analyser ført til identificeringen af få nye kandidatgener for GTS. *Neurologin 4 (NLGN4)* blev f.eks. sat i forbindelse med GTS efter fundet af en deletion af genet hos en mandlig patient med GTS og ADHD. Patientens bror og mor, som begge var bærere af deletionen, havde dog ikke GTS [18]. Betydningen af *NLGN4* i udviklingen af GTS er derfor nok begrænset. Et nyere og større studie, hvor man undersøgte ca. 110 GTS-patienter for sjældne CNV'er, resulterede i, at der blev fundet fem CNV'er, hvoraf tre tidligere er sat i forbindelse med bl.a. ADHD, autisme og skizofreni [19]. Fundet af de samme CNV'er hos patienter med forskellige neurologiske sygdomme indikerer, at andre modificerende faktorer må have stor betydning for, om en patient får GTS, autisme eller ADHD.



ADD = attention deficit disorder, ADHD = attention deficit hyperactivity disorder, OCD = obsessive compulsive disorder.

»Touretteblomsten« symboliserer, at patienter med Gilles de la Tourettes syndrom ofte også lider af forskellige ledsagetilstande. (Gengivet med tilladelse fra overlæge *Susanne Holst Ravn*, Glostrup Hospital).

TABEL 2

Oversigt over hvilke studier og analysemetoder der oftest anvendes i forbindelse med udredningen af en sygdoms genetiske ætiologi.

#### Genetiske studier og analyser

##### Tvillingestudier

Anvendes til at undersøge, hvor stor en indflydelse henholdsvis genetiske og miljømæssige faktorer har på udviklingen af en sygdom. En høj konkordansrate hos monozygote tvillinger indikerer, at de genetiske faktorer spiller den dominerende rolle, mens en højere konkordansrate hos dizygote tvillinger tyder på, at miljøet spiller den afgørende rolle

##### Segregationsanalyser

Undersøger arvegangen af en sygdom. Stamtræer anvendes til at følge nedarvningen af en sygdom, hvorefter forskellige matematiske modeller benyttes til at bestemme, om genetiske faktorer spiller en rolle, og om der f.eks. er tale om en autosomal eller kønsbunden sygdom

##### Koblingsanalyser

Ved at anvende en eller flere genetiske markører, som nedarves sammen med sygdommen, kan man indsnævre kromosomale regioner, hvori et muligt sygdomsassocieret gen er lokaliseret

##### Associationsstudier

Indledningsvist identificeres mulige kandidatgener enten ved brug af koblingsanalyser eller ud fra kendskab til sygdommens patofysiologiske mekanismer. Variationer i disse gener undersøges derefter for association med sygdommen. I fremtiden kan man udføre såkaldte *genome wide association studies*, hvor hele genomet skannes for associationer til sygdommen, uden brug af andre forudgående analyser

##### Cytogenetiske undersøgelser

Ved brug af mikroskopi detekteres balancerede translokationer og inversioner samt større insertioner, deletioner og duplikationer. Brudpunkterne ved disse rearrangementer kan indikere lokaliseringen af et muligt sygdomsassocieret gen

##### Kromosom-mikro-array-analyser

Detekterer submikroskopiske genomiske ændringer, såsom deletioner og duplikationer, som i nogle tilfælde kan påvirke ekspresionen af gener inden for eller i nærheden af ændringen

Resultaterne af dette studie var dog ikke statistisk signifikante, og fremtidig forskning vil vise, om CNV'er forekommer som en af faktorerne i udviklingen af en kompleks sygdom som GTS.

På Kennedy Centret er vi i gang med at undersøge ca. 160 danske GTS-patienter for CNV'er ved brug af kromosom-mikro-array-analyse, og vi vil efterfølgende vurdere, om der findes en mulig association mellem fundne ændringer og GTS i familien.

#### DISKUSSION

På trods af det store antal studier, der har været udført for at klarlægge genetikken bag GTS, er det sjældent muligt at genfinde ændringer i foreslåede GTS-gener. Dette udelukker ikke nødvendigvis, at disse gener indgår i udviklingen af GTS, men kan blot indikere, at der er tale om sjældne varianter, som kun i kombination med andre genetiske eller miljømæssige faktorer resulterer i sygdommen. Da GTS ofte forekommer sammen med forskellige komorbiditeter, kan fundet af en svag association mellem GTS og et bestemt gen desuden skyldes en egentlig association mellem genet og en af komorbiditeterne.

Problemet med at genfinde ændringer i kandidatgener gælder ikke kun for GTS, men ses generelt inden for forskning af neuropsykiatriske komorbide lidelser som autisme, skizofreni m.m. En af forklaringerne er disse sygdommes komplekse patogeneser, hvor forskellige gener indgår i forskellige grader hos det enkelte individ, samtidig med at individuelle

miljøpåvirkninger er til stede. Det er vanskeligt at finde de patologiske faktorer for komplekse sygdomme og endnu vanskeligere for komplekse sygdomme med komorbiditet.

Det er ofte svært at lave en klar differentiering mellem patientgrupper med forskellige neuropsykiatriske lidelser pga. tilstedeværelsen af flere komorbiditeter samtidigt. Denne differentiering vanskeliggøres yderligere af, at der er et vist overlap af symptomer mellem de forskellige diagnoser. Overlappet mellem de forskellige lidelser ses ikke alene i patienternes kliniske fænotype, men afspejles også i deres genetiske profil og i deres respons på medicinering. Som nævnt er nogle CNV'er overrepræsenterede hos patienter med neuropsykiatriske sygdomme. Desuden foreslås flere kandidatgener at give en øget disponering for forskellige neurologiske lidelser og ikke kun for én specifik sygdom. Endelig er det påvist, at nogle behandlingstyper afhjælper symptomer af flere forskellige sygdomme.

Samlet set tyder det altså på, at der eksisterer et overlap mellem de genetiske mekanismer, der indgår i sygdomme som GTS, OCD, ADHD, autisme og skizofreni. Det er ikke usandsynligt, at nogle gener vil give en øget disponering for disse lidelser generelt, mens andre gener specifikt øger disponeringen for en enkelt sygdom. Fremtidig forskning vil kræve grundig klinisk beskrivelse af de inkluderede patienter. Det vil være relevant at undersøge både klart afgrænsede patientgrupper og patienter med flere/overlappende diagnoser for på den måde at identificere hhv. generelle og specifikke gener og neurologiske mekanismer.

**KORRESPONDANCE:** Zeynep Tümer, Center for Anvendt Human Molekylærgenetik, Kennedy Centret, Gl. Landevej 7, 2600 Glostrup. E-mail: zet@kennedy.dk

**ANTAGET:** 14. september 2011

**FØRST PÅ NETTET:** 31. oktober 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

**TAKSIGELSE:** Lundbeck Fonden takkes for økonomisk støtte til udførelsen af GTS-projektet på Kennedy Centret.

#### LITTERATUR

- de la Tourette G. Etude sur une affection nerveuse caractérisée par l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. Archives de Neurologie (Paris) 1885;9:158-200.
- O'Rourke JA, Scharf JM, Yu D et al. The genetics of Tourette syndrome: a review. J Psychosom Res 2009;67:533-45.
- Debes NM, Hjalgrim H, Skov L. Kliniske aspekter ved Tourettes syndrom. Ugeskr Læger 2008;170:2701-3.
- Price RA, Kidd KK, Cohen DJ et al. A twin study of Tourette syndrome. Arch Gen Psychiatry 1985;42:815-20.
- Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C et al. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. Neurology 1992;42:652-8.
- Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. Genome scan for Tourette disorder in affected-sibling-pair and multigenerational families. Am J Hum Genet 2007;80:265-72.
- Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Khosh AK et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. NEJM 2010;362:1901-8.
- Grados MA. The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery. J AM Acad Child Adolesc Psychiatry 2010;49:810-9.
- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. Science 2005;310:317-20.
- Keen-Kim D, Mathews CA, Reus VI et al. Overrepresentation of rare variants in a specific ethnic group may confuse interpretation of association analyses. Hum Mol Genet 2006;15:3324-8.
- Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M et al. CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. Genomics 2003;82:1-9.
- Belloso JM, Bache I, Guitart M. 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;15:711-3.
- Newbury DF, Monaco AP. Genetic advances in the study of speech and language disorders. Neuron 2010;68:309-20.
- Petek E, Windpassinger C, Vincent JB. Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. Am J Hum Genet 2001;68:848-58.
- Petek E, Schwarzbraun T, Noor A et al. Molecular and genomic studies of IMMP2L and mutation screening in autism and Tourette syndrome. Mol Genet Genomics 2007;277:71-81.
- Patel C, Cooper-Charles L, McMullan DJ et al. Translocation breakpoint at 7q31 associated with tics: further evidence for IMMP2L as a candidate gene for Tourette syndrome. Eur J Hum Genet 2011;19:634-9.
- Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. Annu Rev Med 2010;61:437-55.
- Lawson-Yuen A, Saldivar JS, Sommer S et al. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. EHG 2008;16:614-8.
- Sundaram SK, Huq AM, Wilson BJ et al. Tourette syndrome is associated with recurrent exonic copy number variants. Neurology 2010;74:1583-90.



#### LÆGEMIDDELSTYRELSEN

##### TILSKUD TIL LÆGEMIDLER

Lægemedelstyrelsen meddeler, at der pr. 6. februar 2012 ydes generelt uklausuleret tilskud efter sundhedslovens § 144 til følgende lægemidler:

- (S-01-ED-51) Cosopt øjendråber\*, ChemVet Pharma ApS
- (N-02-CX-02) Dixarit tabletter\*, Orifarm A/S
- (S-01-EE-01) Latanoprost »Arrow« øjendråber\*, Arrow Pharma ApS
- (S-01-EE-01) Latanoprost »Orifarm« øjendråber\*, Orifarm Generics A/S
- (S-01-EE-01) Latanoprost »Pfizer« øjendråber\*, Pfizer ApS
- (S-01-ED-51) Latanostad Comp øjendråber\*, Stada Arzneimittel AG
- (N-03-AX-14) Levetiracetam »Orion« tabletter\*, Orion Pharma A/S
- (A-10-BB-07) Minodiab tabletter\*, EuroPharmaDK ApS
- (A-10-BH-03) Onglyza tabletter\*, Paranova Danmark A/S
- (R-03-BB-04) Spiriva inhalationspulver\*, ChemVet Pharma ApS
- (R-03-AC-02) Ventolin inhalationspulver\*, 2care4 ApS
- (B-01-AX-06) Xarelto tabletter\*, Abacus Medicine A/S
- (B-01-AX-06) Xarelto tabletter\*, Orifarm A/S
- (L-02-AE-03) Zoladex implantat\*, Orifarm A/S

Der ydes generelt klausuleret tilskud til følgende lægemidler:

- (R-06-AX-13) Clarityn tabletter\*, Orifarm A/S

Lægemedlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Pensionister. Kroniske allergiske sygdomme.

En betingelse for at opnå tilskud efter sygdomsklausulen er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

- (C-10-AA-07) Visacor tabletter\*, Orifarm A/S

Lægemedlet er klausuleret til personer, der opfylder følgende sygdomsklausul: Patienter med behandlingskrævende hyperlipidæmi, for hvem behandling med generelt tilskudsberettiget statin har vist sig utilstrækkelig, eller som ikke tåler disse lægemidler. En betingelse for at opnå tilskud er, at lægen har skrevet »tilskud« på recepten.

Denne bestemmelse trådte i kraft den 6. februar 2012.

\* Omfattet af tilskudssystemet.