

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Biologie



Kristýna Sluková

Asociace neuropsychiatrických poruch s numerickými aberacemi gonozomů
Associatiton of neuropsychiatric disorders with gonosome numerical aberrations

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2024

Charles University
Faculty of Science

Biology



Kristýna Sluková

Association of neuropsychiatric disorders with gonosome numerical aberrations

Asociace neuropsychiatrických poruch s numerickými aberacemi gonozomů

Bachelor's thesis

Supervisor: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Prague, 2024

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Praha, 2024

Kristýna Sluková

ABSTRAKT

Aneuploidie pohlavních chromozomů jsou nejčastější chromozomální abnormality. Mezi běžné projevy aneuploidií gonozomů patří mentální a sociální zaostalost, snížená či úplná neplodnost a také opožděné nebo nesprávné vyvinutí sekundárních pohlavních znaků.

Genetické syndromy diagnostikované na základě objevení gonozomální aneuploidie bývají často spojovány s psychickými onemocněními a neuropsychiatrickými chorobami. Právě aneuploidie gonozomů by zřejmě mohly ovlivnit výskyt psychických onemocnění.

Tato práce zkoumá současné dostupné poznatky o spojitosti neuropsychiatrických chorob s gonozomálními aneuploidiemi, což jsou genetické odchylky spojené s abnormalitami v počtu pohlavních chromozomů, důraz v této práci je kladen hlavně na Klinefelterův a Turnerův syndrom. Cílem této práce je shrnout dosavadní vědecké poznatky o tom, jak tyto genetické odchylky ovlivňují výskyt psychických poruch, jako jsou deprese, porucha pozornosti s hyperaktivitou, schizofrenie nebo poruchy autistického spektra.

KLÍČOVÁ SLOVA:

Deprese, gonozomální aneuploidie, Klinefelterův syndrom, mutace genu, porucha autistického spektra, porucha pozornosti s hyperaktivitou, schizofrenie, Turnerův syndrom.

ABSTRACT

Sex chromosome aneuploidies are the most common chromosomal abnormalities. Common manifestations of gonosomal aneuploidies include mental and social developmental delays, reduced or complete infertility, and delayed or improper development of secondary sexual characteristics.

Genetic syndromes diagnosed based on the discovery of gonosomal aneuploidies are often associated with mental health disorders and neuropsychiatric diseases. Gonosomal aneuploidies may influence the occurrence of psychiatric disorders.

This Bachelor's thesis explores the current available knowledge about the connection between neuropsychiatric disorders and gonosomal aneuploidies, which are genetic anomalies related to abnormalities in the number of sex chromosomes. The focus is primarily on Klinefelter syndrome and Turner syndrome. The aim of this thesis is to summarize the existing scientific findings on how these genetic anomalies affect the occurrence of mental health disorders, such as depression, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), schizophrenia, and autism spectrum disorders.

KEY WORDS:

Attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, depression, gene mutation, gonosomal aneuploidy, Klinefelter syndrome, schizophrenia, Turner syndrome.

SEZNAM ZKRATEK ČJ

- ADHD – porucha pozornosti s hyperaktivitou
- ASD – poruchy autistického spektra
- CDKL5 – cyklin-dependentní kináza 5
- CNV – variace v počtu kopií
- KS – Klinefelterův syndrom
- MDD – deprese
- RTT – Rettův syndrom
- SCZ – schizofrenie
- TS – Turnerův syndrom

SEZNAM ZKRATEK AJ

- ADHD – attention deficit hyperactivity disorder
- ASD – autism spectrum disorder
- CDKL5 – cyclin-dependent kinase-like 5
- CNV – copy number variation
- KS – Klinefelter syndrome
- MDD – Major depressive disorder
- RTT – Rett syndrome
- SCZ – schizophrenia
- TS – Turner syndrome

OBSAH

1	ÚVOD.....	1
2	ANEUPLOIDIE GONOZOMŮ.....	2
2.1	Vznik aneuploidie	2
2.2	Turnerův syndrom	3
2.2.1.	Klinický profil.....	4
2.3	Klinefelterův syndrom.....	4
2.3.1.	Klinický profil.....	5
2.4	Další syndromy diagnostikované aneuploidii gonozomů.....	5
2.5	Výskyt psychických poruch u lidí s gonozomálními aneuploidiami	6
3	PSYCHICKÉ PORUCHY	8
3.1	Schizofrenie – SCZ	8
3.1.1.	Klinický profil.....	8
3.1.2.	Dědičnost	9
3.1.3.	Aneuploidie a schizofrenie	10
3.2	Deprese	11
3.2.1.	Klinický profil.....	11
3.2.2.	Dědičnost	11
3.3	Porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD	12
3.3.1.	Klinický profil.....	12
3.3.2.	Dědičnost	13
3.4	Poruchy autistického spektra – ASD.....	14
3.4.1.	Klinický profil.....	14
4	GENY NA GONOZOMECH A PSYCHICKÁ ONEMOCNĚNÍ.....	16
4.1	Polymorfismus genu <i>HOPA</i> ^{12bp} a schizofrenie	16
4.2	Gen <i>GPR50</i> u schizofrenie a velké depresivní poruchy	17
4.3	Gen <i>NLGN3</i> , gen <i>NLGN4X</i> a ASD	17
4.4	Gen <i>NLGN4Y</i> a ASD.....	19
4.5	Monoaminoxidáza A nebo B (<i>MAOA</i> nebo <i>MAOB</i>) a ASD, ADHD a SCZ.....	19
4.6	<i>MECP2</i> a SCZ a ASD	20
5	ZÁVĚR.....	22
6	ZDROJE	24

1 ÚVOD

Psychické poruchy, jako jsou schizofrenie, autismus, porucha pozornosti s hyperaktivitou a deprese, představují závažný zdravotní, sociální i ekonomický problém, který postihuje miliony lidí po celém světě. Jejich etiologie je multifaktoriální a zahrnuje genetické, neurobiologické, environmentální a psychosociální faktory. Současný výzkum stále více upozorňuje na roli genetických odchylek v rozvoji těchto poruch, a to jak na úrovni jednotlivých genů, tak chromozomálních aberací. Jednou z méně prozkoumaných oblastí v této souvislosti jsou gonozomální aneuploidie.

Gonozomální aneuploidie jsou spojeny s řadou zdravotních problémů, včetně neurovývojových chorob a psychických poruch. Způsobují komplexní onemocnění jako Turnerův či Klinefelterův syndrom. Přestože některé z těchto syndromů byly dobře popsány z hlediska jejich tělesných projevů, dopad na duševní zdraví zůstává relativně málo prostudovaný. Navíc je dobře známo, že jsou některé tyto syndromy poddiagnostikovány, protože jejich fenotypový projev nebývá příliš výrazný a syndromy jsou slučitelné s běžným životem. To by mohlo naznačovat, že skutečný výskyt gonozomálních aneuploidií může být vyšší, než uvádějí oficiální statistiky.

Tato práce se zaměřuje na shrnutí volně dostupných výsledků studií zabývajících se souvislostí mezi gonozomálními aneuploidiemi a psychickými poruchami. Jedním z klíčových cílů je poukázat na možnost, že gonozomální aneuploidie mohou být příčinou rozvoje neuropsychiatrických chorob a zároveň nedostatečně prozkoumaným faktorem.

První část bakalářské práce se věnuje aneuploidiím, jejich vzniku a jednotlivým syndromům. U syndromů je popisován karyotyp, klinický projev a prevalence.

V další části jsou popsány jednotlivé neuropsychiatrické poruchy: schizofrenie, autismus, klinická deprese a porucha pozornosti s hyperaktivitou. Pozornost je primárně věnována dědičnosti, etiologii a klinickému profilu onemocnění.

Ve třetí části jsou popisovány kandidátní geny, které by mohly ovlivnit četnost a rozvoj neuropsychiatrických poruch u jedinců s gonozomální aneuploidií.

2 ANEUPLOIDIE GONOZOMŮ

Aneuploidie gonozomů jsou nejčastější numerické mutace lidského karyotypu (Nielsen, Wohlert 1991; Tartaglia *et al.*, 2010). Odhaduje se, že aneuploidie se vyskytuje dokonce až u jednoho ze 400 jedinců (Visootsak *et al.*, 2007). Je popisována jako odchylka od běžného počtu pohlavních chromozomů. Chromozom může chybět, v takovém případě se jedná o monozomii, nebo se naopak může vyskytovat ve více kopiích, pak se jedná většinou o trizomii, v méně častých případech o tetrazomii a velmi ojediněle také o pentazomii.

2.1 Vznik aneuploidie

K těmto chybám dochází při buněčném dělení, tudíž je nelze dopředu nijak předvídat ani jim předejít. Zpravidla ke vzniku aneuploidie dochází při chybném rozchodu chromozomů v anafázi buněčného dělení, tento proces nazýváme nondisjunkce, nebo při dělení do dceřiných buněk.

Nondisjunkcí je myšleno nesprávné oddělení homologických chromozomů při rozchodu k pólům buňky, kdy oba jdou ke stejnému pólu při meióze I. Nondisjunkcí je také označována chyba, kdy se při mitóze nebo meióze II nesprávně oddělí chromatidy jednotlivých chromozomů. Pokud dojde k numerické chybě při meiotickém dělení a abnormální gameta je oplozena, dochází k tomu, že se chyba vyskytuje ve všech buňkách jedince. V případě, že numerické změny vznikají postzygoticky při mitotickém dělení zygoty, vytvoří se mozaika (Snustad, Simmons, 2017).

Mozaicismus je definován jako stav, kdy jsou v buňce přítomny alespoň dvě buněčné linie, které se liší geneticky, jsou funkčně odlišné, ale jsou odvozeny ze stejné zygoty. To znamená, že se genetická chyba může vyskytovat jen v některých buňkách (Nussbaum *et al.*, 2004; Ogawa *et al.*, 2022).

Mezi hlavní projevy aneuploidii gonozomů mohou patřit neplodnost, mentální retardace nebo například atypické fenotypové projevy – abnormální výška postavy a délka končetin, méně rozvinuté sekundární pohlavní znaky, nebo odlišné rysy těla, jako například kožní řasa a atypicky vyvinuté části těla. Vzhledem k tomu, že je ale fenotypový projev gonozomálních aneuploidii na první pohled poměrně nevýrazný a také slučitelný

s víceméně běžným životem, většina aneuploidií jedinců není vůbec diagnostikována. Existuje několik genetických syndromů podmíněných právě aneuploidiemi gonozomů (Visootsak, Graham, 2006; Snustad, Simmons, 2017).

2.2 Turnerův syndrom

Turnerův syndrom (TS) je diagnostikován na základě nálezu monozomie chromozomu X u žen (cca 50 % diagnostikovaných případů ze všech žen nesoucí tento syndrom). Tato monozomie je u člověka jediná slčitelná se životem (monozomie autozomů jsou až na velmi vzácné výjimky letální). TS se může také diagnostikovat na základě nálezu chromozomální mozaiky buněk s karyotypem 45,X . V méně častých případech se může diagnostikovat i na základě chromozomální mozaiky buněčných linií s karyotypy 46,XX, 45,XX a 47,XXX. Turnerův syndrom se může rozvinout i v důsledku strukturních aberací chromozomu X, jako jsou například: izochromozom X (46,X,i(Xq); vzácně i 46,X,i(Xp)), delece krátkých nebo dlouhých ramének chromozomu X (46,X,del(Xp); respektive 46,X,del(Xq)), kruhový chromozom X (46,X,r(X)) nebo idiocentrický chromozom X (46,X,idic(X)). Tyto strukturní aberace se mohou vyskytovat i v rámci chromozomální mozaiky - například 45,X spolu s 46,X,r(X). Mezi vzácné chromozomální nálezy patří například přítomnost marker chromozomu (46,X+mar) nebo různé reciproké translokace chromozomu X (Wolff *et al.*, 2010; Bray *et al.*, 2011; Graff *et al.*, 2020).

Více než 99 % gravidit s čistou monozomií 45,X končí spontánním potratem před 28. týdnem. Tato monozomie představuje příčinu přibližně 10 % potratů v prvním trimestru (Brdička, Didden, 2014; Álvarez-Nava, Lanes, 2018).

TS může být diagnostikován až u jedné z 2000 narozených dívek (Klásková *et al.*, 2012). Stockholm *et al.*, (2006) uvádí, že se Turnerův syndrom vyskytuje u 1 z 2500-3000 narozených dívek.

2.2.1. Klinický profil

Mezi typické znaky Turnerova syndromu může patřit předčasné narození holčičky, není to však pravidlem. Kvůli špatnému vývoji mízních cév mohou mít holčičky po narození oteklé končetiny a typickým znakem je kožní řasa *pterygium colli*. Mezi další znaky patří výrazně menší vzrůst, který bývá často prvním důvodem k dalším vyšetřením. Velký rozdíl je znatelný už v předškolním či raně školním věku, kdy jsou děvčátka menší o průměrně 17 cm oproti svým zdravým vrstevnicím. Průměrná výška žen s Turnerovým syndromem v dospělosti je 146 cm, zaleží však na vzrůstu rodičů. Výšku postavy lze ale kompenzovat injekčním podáváním růstového hormonu. Paradoxem ovšem je, že osoby s Turnerovým syndromem mají běžnou hladinu růstového hormonu i růstového faktoru. Příčina nízkého vzrůstu není přesně známá, dle několika teorií jde o poruchu parakrinní a autokrinní sekrece růstového faktoru na úrovni fibroblastů (zejména v růstových zónách dlouhých kostí), nebo může být příčina přiřazena rezistenci na růstový hormon či růstový faktor (Gravholt 2005; Zapletalová *et al.*, 2012).

Mezi časté symptomy patří hypogonadismus a neplodnost. Organismus ženy s TS se v důsledku nevytváření estrogenu pohlavně nevyvíjí. Nedochází k rozvinutí sekundárních pohlavních znaků, žena neprodukuje pohlavní hormony, nedochází k menstruaci ani vývoji dělohy, což způsobuje neplodnost. Výjimku představují děvčata, která mají v karyotypu chromozomální mozaiku, nebo nemají delecí dlouhého raménka X. Jejich vaječníky po určitou dobu běžně fungují (Elsheikh *et al.*, 2002; Orbañanos *et al.*, 2015).

Mezi další příznaky mohou patřit například srdeční vady, hypertenze, disekce aorty, nebo strukturní renální anomálie, jako je podkovovitá ledvina, dále hypofunkce štítné žlázy, kožní nemoci a autoimunitní onemocnění (Granger *et al.*, 2016).

2.3 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) je diagnostikován na základě nálezu jednoho (nebo více) gonozomu X navíc v karyotypu muže. Nejčastějším karyotypem je 47,XXY, mohou však existovat ještě vzácnější varianty jako 48,XXXY a 49,XXXXY. Může se objevovat také v mozaikové formě. Klinefelterův syndrom je jedním z nejčastějších syndromů způsobených právě gonozomální aneuploidii. Odhaduje se, že 0,1 - 0,2 % mužů si nese v karyotypu právě tuto aneuploidii. Její výskyt je přibližně 1 potvrzený případ na 1 000 narozených chlapců

(Nussbaum *et al.*, 2004). Bojesen *et al.*, (2006) publikovali, že Klinefelterův syndrom má 1 chlapec z 600. Visoosak a Graham, (2006) dokonce tvrdí, že prevalence KS je 1:500.

2.3.1. Klinický profil

První příznaky lze pozorovat již v prenatálním období, konkrétně v období 18.-22. týdne. U plodů lze pozorovat nedostatečně vyvinuté genitálie, anebo také kryptochorismus - porucha sestupu varlat (Wikström, Dunkel, 2011).

V pubertálním věku se začínají projevovat typické příznaky, mezi které patří nevyvinutí sekundárních pohlavních znaků nebo opožděný nástup puberty. Chlapci mají také netypickou, žensky tvarovanou postavu. Nemají hluboký hlas, chybí u nich typické mužské ochlupení po celém těle. Vyskytuje se u nich také gynekomastie (zvětšení prsní tkáně), širší pánev, azoospermie (absence spermií v ejakulátu), snížené libido, nízká hodnota testosteronu, naopak vyšší hodnota estrogeneru, který u mužů napomáhá k růstu kostí, a proto u nich můžeme pozorovat poměrově delší končetiny než u ostatních jedinců (Gies *et al.*, 2014). Většina jedinců s tímto syndromem se také potýká s obezitou, protože se jim ukládá více tuku do břišní oblasti (Navtátil, 2017).

U již dospělého postiženého jedince je typický hypergonadotropní hypogonadismus. Hladiny luteinizačního a folikulostimulačního hormonu jsou vysoké. Naopak hladina testosteronu bývá velmi snížena (Wikström, Dunkel, 2011; Mehta, Paduch, 2012).

Mezi další příznaky mohou patřit například vady srdečních chlopní, revmatoidní artritida, psychomotorická retardace, osteoporóza, diabetes mellitus 2. typu, deprese, nebo vyšší riziko rakoviny prsu nebo varlat oproti zdravým mužům (Jiang-Feng *et al.*, 2012; Davis *et al.*, 2020).

2.4 Další syndromy diagnostikované aneuploidii gonozomů

Existují také další syndromy spojené s aneuploidiemi gonozomů, jako například syndrom XXX, syndrom XYY a jiné další vzácnější varianty. Nicméně tyto syndromy se nepojí s výrazným fenotypem, a proto jsou také velmi poddiagnostikovány. Odhaduje se, že je diagnostikován pouze malý zlomek jedinců nesoucích tyto aneuploidie.

Otter *et al.*, (2010) ve svém článku píše, že prevalence aneuploidie 47,XXX je 1:1000 narozených děvčátek. Bardsley *et al.*, (2013) uvádí, že syndrom XYY se diagnostikuje u

jednoho z 1000 novorozených chlapců. Ve svých studiích také odhaduje to, že se každý den ve Spojených státech amerických narodí 5-10 chlapců nesoucích právě tuto aneuploidii ve svém karyotypu. Odhaduje se, že aneuploidie 48,XXYY se diagnostikuje u 1 z 18000-40000 narozených chlapců (Blumling *et al.*, 2020).

2.5 Výskyt psychických poruch u lidí s gonozomálními aneuploidiemi

V několika na sobě nezávislých studiích (DeLisi *et al.*, 2005; Boks *et al.*, 2007; Bruining *et al.*, 2009) bylo konstatováno, že muži jsou obecně náchylnější k neurovývojovým poruchám včetně intelektuálního postižení, poruchy autistického spektra a poruchy aktivity s deficitem pozornosti. V porovnání s tím jsou naopak ženy ve srovnání s muži náchylnější k velké depresivní poruše a úzkostným poruchám. Přestože studium pohlavního dimorfismu u psychických a neurovývojových poruch je náročné kvůli komplikované souhře různých biologických, psychologických a sociálních faktorů, je zřejmé, že jedním z hlavních faktorů jsou právě pohlavní chromozomy. Důvodem je to, že chromozomy X a Y mají specifické, genetické a gonadální účinky (Zhang *et al.*, 2017).

Ve studiích zkoumající jedince s aneuploidiemi je popisován zvýšený výskyt poruch pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a poruch autistického spektra spolu se zvýšeným výskytem velké depresivní poruchy a úzkostných poruch u jednoho nebo více z těchto stavů. Je popisováno také zvýšené riziko neurovývojových a psychických poruch u aneuploidií pohlavních chromozomů (Tartaglia *et al.*, 2012; Henriksen *et al.*, 2017; Green *et al.*, 2019).

V jiných nezávislých studiích (Cederlöf *et al.*, 2014; Zhang, *et al.*, 2017) byl pozorován zvýšený výskyt gonozomálních aneuploidií u pacientů s psychickými onemocněními. Zůstává nejasné, zda abnormality pohlavních chromozomů souvisí s rozdíly mezi pohlavími u některých psychiatrických onemocnění. Některé studie si stojí za tím, že mutace některých genů umístěných na gonozomech mohou dávat do souvislosti pohlavní chromozomy s různými duševními poruchami. A proto tvrdí, že aneuploidie gonozomů by měly být více prozkoumány, za cílem porozumění patogeneze psychických onemocnění. Konkrétně se jednalo o zkoumání souvislostí abnormalit pohlavních chromozomů se schizofrenií, autismem a ADHD (DeLisi *et al.*, 1994; Gejman *et al.*, 2011; Zhang, *et al.*, 2017).

V roce 2023 proběhla v Dánsku velmi rozsáhlá studie provedená skupinou Sánchez *et al.* (2023), která zkoumala karyotyp celkem 119 481 jedinců. Zjišťovali, kolik z nich nese gonozomální aneuploidii, jakou konkrétně a následně zkoumali asociaci objevených aneuploidii s jednotlivými psychickými poruchami (schizofrenie, poruchy autistického spektra, klinická deprese a porucha pozornosti s hyperaktivitou).

Hodnocený vzorek tvořilo tedy 119 481 jedinců, z toho bylo 64 533 (54 %) mužů a 54 948 (46 %) žen. Věk jedinců se pohyboval od 0 do 34 let (průměr 10,9 let). Informace o etnickém původu nebyly k dispozici. Bylo identifikováno 387 (0,3 %) jedinců nesoucích aneuploidii pohlavních chromozomů. Celková prevalence aneuploidii pohlavních chromozomů byla 1,5 na 1000 jedinců. Podíl nositelů aneuploidie pohlavních chromozomů, kteří byli již dříve klinicky diagnostikováni, byl 93 % v případě 45,X (Turnerův syndrom), 22 % v případě 47,XXY (Klinefelterův syndrom) a 15 % v případě 47,XXX a 47,XYY. Každý karyotyp aneuploidie pohlavních chromozomů byl spojen se zvýšeným rizikem alespoň jedné indexové psychické poruchy.

Nejvyšší riziko pro jedno (či více) psychické onemocnění bylo zjištěno u karyotypu 47,XYY. Méně vysoké riziko bylo spojeno s karyotypem 45,X a také s 47,XXX. Nejnižší riziko bylo zjištěno u karyotypu 47,XXY.

Všechny karyotypy byly spojeny se zvýšeným rizikem ADHD, poruchou autistického spektra a schizofrenie. Zvýšené riziko klinické deprese bylo zjištěno pouze u jedinců s karyotypy 47,XXY a 47,XYY (Sánchez *et al.*, 2023).

3 PSYCHICKÉ PORUCHY

3.1 Schizofrenie – SCZ

Schizofrenie je komplexní, heterogenní behaviorální a kognitivní porucha, která pravděpodobně vychází z narušení vývoje mozku způsobeného genetickými nebo environmentálními faktory (nebo obojím). Dysfunkce dopaminergní neurotransmise přispívá ke genezi psychotických symptomů, ale důkazy také poukazují na rozsáhlé a variabilní postižení dalších mozkových oblastí a okruhů. Poruchy synaptické funkce mohou být základem abnormalit neuronální konektivity, které pravděpodobně zahrnují interneurony, ale přesná povaha, umístění a načasování těchto událostí jsou stále nejisté. V současnosti se léčba schizofrenie skládá hlavně z podávání antipsychotických léků kombinovaných s psychoterapií, sociální podporou a rehabilitací, ale existuje naléhavá potřeba účinnější léčby a poskytování služeb. Pokroky v genomice, epidemiologii a neurovědě vedly k velkému pokroku v porozumění této poruše a příležitosti k dalšímu vědeckému zkoumání poruchy (Owen *et al.*, 2016).

3.1.1. Klinický profil

Schizofrenie je charakterizována velmi různorodou psychopatologií, základními rysy jsou pozitivní symptomy (bludy a halucinace; tzv. psychotické symptomy, kdy dochází ke ztrátě kontaktu s realitou), negativní symptomy (zejména narušená motivace, omezení spontánní řeči a společenský odstup) a kognitivní poruchy (např. skupina pacientů se schizofrenií má v širokém spektru kognitivních funkcí horší výsledky než kontrolní skupiny zdravých jedinců, ačkoli existuje velká individuální variabilita); (Joyce, Roiser, 2007).

Někteří pacienti pociťují také reziduální dlouhodobé psychotické symptomy, ale pozitivní symptomy mají obecně u schizofrenie tendenci k relapsu. Negativní a kognitivní symptomy bývají chronické a jsou spojeny s dlouhodobými účinky na sociální funkce (Zangani *et al.*, 2021).

První příznaky psychózy se obvykle objevují v pozdní adolescenci nebo rané dospělosti, ale často jim předchází prodromální fáze nebo „rizikový duševní stav“ (Addington, Heinsen, 2012). V některých případech premorbidní poruchy kognice a/nebo

sociálního fungování mohou sahat i mnoho let zpět. (třeba až do raného dětství). V jiných případech je však nástup u dříve dobře fungujících jedinců náhlý (Lewandowski *et al.*, 2011).

3.1.2. Dědičnost

Na základě mnoha genetických a epidemiologických studií je již dlouho známo, že k rozvoji schizofrenie významně, nikoli však výlučně, přispívají genetické faktory (Gottesman, 1991; Sullivan *et al.*, 2003).

Díky nedávným rozsáhlým genomickým studiím se začaly objevovat konkrétní poznatky o specifických variantách na úrovni DNA a také o tom, jaké rizikové alely a jejich typy existují a také jak mohou přispívat k poruše.

Schizofrenie je vysoce polygenní, jak se předpokládalo na základě genetických epidemiologických nálezů. Existují stovky (možná až tisíce) genetických lokusů, které by mohly k rozvinutí schizofrenie přispět (Sullivan *et al.*, 2012). Celogenomové asociační studie identifikovaly více než 100 odlišných genetických lokusů obsahujících relativně běžné alely s malým účinkem anebo ty, které jsou pleiotropní (Pantelis *et al.*, 2014). Genomické studie také identifikovaly 11 vzácných, ale opakujících se variant počtu kopií genů, které jednotlivě poskytují relativně vysoké riziko schizofrenie (Malhotra, Sebat, 2012; Pantelis *et al.*, 2014). Jiné studie také poukázaly na nově se vyskytující (*de novo*) mutace CNV (nebalancované strukturní varianty v genomové DNA) u schizofrenie (Kirov *et al.*, 2012). Také studie sekvenování celého exomu poukázaly na vzácné, dědičné a *de novo* vznikající jednonukleotidové a inzerční/deleční varianty (indely) u schizofrenie, ale čistý příspěvek mutací tohoto typu je stále neznámý (Fromer *et al.*, 2014; Purcell *et al.*, 2014).

Schizofrenie bývá spojena se sníženou plodností, což vede k tomu, že alely zvyšující riziko onemocnění jsou v populaci vzácné kvůli přirozenému výběru. Naopak alely s menším dopadem na riziko jsou běžnější, protože se mohou šířit díky genetickému driftu nebo vyvážené selekci (Bundy *et al.*, 2011).

Z genomických studií vychází, že genetické riziko se zdá být vysoce pleiotropní (v důsledku propojeného genetického systému jediný gen ovlivňuje mnoho různých biologických systémů, a to pozitivně i negativně). Pleiotropie byla pozorována i u běžných variant na úrovni jednotlivých rizikových alel. Nedávná studie zjistila významné sdílení společných rizikových variant mezi schizofrenií a bipolární poruchou, bipolární poruchou a

velkou depresivní poruchou, schizofrenií a velkou depresivní poruchou, ADHD a velkou depresivní poruchou a v menší míře mezi schizofrenií a ASD (Hamshere *et al.*, 2013).

Existují také důkazy o pleiotropii s ohledem na účinky vzácných variant CNV, které zvyšují riziko schizofrenie, že také zvyšují riziko pro řadu dětských neurovývojových poruch, jako je ASD nebo ADHD (Malhotra, Sebat, 2012; Kirov *et al.*, 2014)

Vědci také tvrdí, že některé vzácné jednonukleotidové varianty a indely jsou spojeny s podobným rozsahem výsledků. Rizikové alely, které jsou relativně nespecifické pro diagnostickou skupinu, bude snazší odhalit lépe než ty, které přinášejí riziko konkrétním diagnózám nebo podskupinám, a některé práce začínají identifikovat alely s relativně specifickými rizikovými profily (Grozeva *et al.*, 2010; Ruderfer *et al.*, 2014). Nicméně dosud pozorované pleiotropní účinky spolu s nedostatkem jasných hranic mezi poruchami v klinických studiích naznačují, že pravděpodobně fungují překrývající se mechanismy a že současné diagnostické metody nemusí být optimální pro stratifikaci případů, pro výzkum etiologie a patogeneze.

3.1.3. Aneuploidie a schizofrenie

Aneuploidie gonozomů byla nalezena v karyotypu pacientů majících SCZ. Jedna studie se například zabývala mozaikovými aneuploidie chromozomu X u několika pacientů se schizofrenií, kteří měli blízkého příbuzného s psychickou poruchou. Ti byli zkoumáni společně se svými dalšími zdravými příbuznými. V této studii byla nalezena jedna pacientka mající schizofrenii, která měla aneuploidii chromozomu X s mozaikou 46,XX/47,XXX/48,XXXX, zatímco její zdravá matka měla mozaicistní karyotyp 46,XX/45,X (Koç *et al.*, 2010). To by mohlo naznačovat, že aneuploidie chromozomu X mohou přispívat k většímu riziku pro familiární dědičnost SCZ. Vysokou frekvenci aneuploidie X u pacientů se schizofrenií uvádějí i další studie, které využívají strukturovaná diagnostická kritéria a laboratorní analýzy karyotypu. Tyto studie zjistily, že se SCZ vyskytuje 4-6x častěji u žen s gonozomální aneuploidii, než u žen s běžným karyotypem (Nielsen, Wohler, 1991). Byla také zjištěna vyšší četnost genotypu XXX u pacientek s SCZ. Je zajímavé, že u žen s Turnerovým syndromem byl hlášen vyšší výskyt schizofrenie (1 žena s TS z 11 pacientů s SCZ) (DeLisi *et al.*, 1994). Kromě toho studie také uvádějí, že pacientky se schizofrenií nesou monozomii gonozomu X třikrát častěji než v běžné ženské populaci (Jung *et al.*, 2014).

3.2 Deprese

Klinická deprese (MDD) je heterogenní onemocnění postihující jednoho z pěti jedinců. V současné době je MDD považováno za multifaktoriální onemocnění s různými příčinami, jako je dědičnost, stres a další patologické procesy. Několik studií se snažilo popsat vývoj MDD. Žádná z hypotéz však není komplexní, protože žádná z nich nemůže vysvětlit všechny, mechanismy a příznaky MDD (Filatova *et al.*, 2021).

3.2.1. Klinický profil

Velká depresivní porucha je heterogenní onemocnění, které během života postihne až 24,2 % lidí (Rotenstein *et al.*, 2016). Behaviorální symptomy deprese jsou velmi rozsáhlé, pokrývají emocionální, motivační, kognitivní a fyziologické domény a zahrnují anhedonii, aberantní vnímání související s odměnou a změny paměti (Schmidt *et al.*, 2011).

V současné době je MDD považováno za multifaktoriální onemocnění s různými příčinami a spouštěči, jako je genetická predispozice, stres a další patologické procesy, jako může být zánět.

3.2.2. Dědičnost

Genetické faktory mohou podpořit nebo dokonce spustit výskyt deprese (Shadrina *et al.*, 2011). Některé mutace a polymorfismy mohou ovlivnit odpověď receptorů na neurotransmitery nebo biologicky aktivní látky, což by zase mohlo ovlivnit odolnost chemické rovnováhy mozku vůči stresorům. Dosud však není zcela objasněno, které geny nebo oblasti jaderné nebo mitochondriální DNA nebo které typy genetických změn, samostatně nebo v kombinaci, mohou představovat spolehlivé genetické markery deprese (McIntosh *et al.*, 2019). Kromě toho nedostatek konzistentních a reprodukovatelných nálezů v celogenomových asociačních studiích pro MDD lze alespoň částečně vysvětlit skutečností, že příslušné genetické varianty představují zvýšené riziko pouze v přítomnosti stresorů a jiných nepříznivých environmentálních okolností, tj. interakce gen-prostředí (Bentley *et al.*, 2014). Navíc genetické účinky pravděpodobně nejsou silnější než environmentální stresory (Bentley *et al.*, 2014; Dall’Aglia *et al.*, 2021).

MDD může vzniknout spontánně, ale často následuje po traumatickém emocionálním zážitku nebo může být příznakem jiných onemocnění, nejčastěji

neurologických (např. mrtvice, roztroušená skleróza nebo Parkinsonova choroba) nebo endokrinních (např. Cushingova choroba a hypotyreóza) (Villanueva, 2013). Deprese může být také vyvolána nebo urychlena farmakologickými činidly nebo také užíváním drog (Kenneson *et al.*, 2013). Tyto faktory mohou ovlivnit jak celkové riziko onemocnění, tak citlivost jednotlivců na nepříznivé vlivy prostředí. Obecně však přesné příčiny a mechanismy zapojené do etiopatogeneze MDD nejsou zcela pochopeny.

Zkoumání příčin deprese z pohledu psychologie a psychiatrie byla věnována řada studií. Bylo navrženo několik modelů deprese, které mají obrovský dopad na psychoterapii MDD (Disner *et al.*, 2011). Většina z nich byla dále přezkoumána a byl navržen jednotný model deprese ve snaze spojit „klinické, kognitivní, biologické a evoluční“ aspekty nemoci (Beck, Bredemeier, 2016).

Dosud však největší příspěvek k pochopení patogenetických mechanismů MDD přinesly fyziologické, biochemické a farmakologické studie. Tyto studie umožnily formulovat několik teorií, které se pokoušejí popsat vývoj MDD na biochemické, buněčné, anatomické a fyziologické úrovni.

3.3 Porucha pozornosti s hyperaktivitou – ADHD

3.3.1. Klinický profil

Porucha pozornosti/hyperaktivita je popisována jako vývojová poruchu začínající již v dětství. Její tři základní symptomy jsou nepozornost, impulzivita a/nebo motorický neklid. Tyto základní symptomy jsou přítomny v míře přesahující to, co by se dalo očekávat pro věk jedince, jeho vývojovou úroveň a inteligenci. Pro diagnostiku poruchy musí být přítomno klinicky relevantní funkční psychosociální poškození v různých prostředích, např. v rodině, ve škole nebo v práci (Banaschewski *et al.*, 2017).

Ačkoli se podle definice ADHD poprvé projevuje v dětství, novější longitudinální studie naznačují, že symptomy mohou také začít (nebo se stát klinicky relevantními) i v dospělosti. Interpretace těchto zjištění je v současnosti předmětem diskuse. Jedním z možných vysvětlení je, že protektivní faktory brání časně klinické manifestaci poruchy a symptomy se stanou zjevnými, až když je jedinec vystaven nepříznivým situacím v dospělosti (Moffitt *et al.*, 2015).

3.3.2. Dědičnost

ADHD se často opakuje v rodinách. Příbuzní prvního stupně mají 5x-10x zvýšené riziko rozvoje ADHD (Faraone *et al.*, 2005). Studie několika dvojčat odhalily vysoký stupeň dědičnosti: 70–80 % fenotypové variability lze připsat genetickým faktorům, někdy v interakci s faktory prostředí (epigenetické změny v genové expresi v důsledku specifických faktorů prostředí; Faraone *et al.*, 2005).

Metaanalýzy studií kandidátních genů ukázaly, že geny kódující receptory a transportéry katecholaminergních a serotonergních neurotransmiterových systémů hrají roli v etiologii poruchy (Faraone *et al.*, 2005; Gizer *et al.*, 2009). Celogenomové asociační studie odhalily mnoho dalších potenciálních rizikových variant genů a jejich zjištění naznačují, že asi 40 % geneticky podmíněných variací je způsobeno běžnými variantami (tj. variantami s frekvencí vyšší než 5 %), které samy o sobě riziko zvyšují (Thapar *et al.*, 2013). Riziko zvyšují také vzácné rizikové alely (frekvence <1 %), které mohou mít relativně silné účinky na jednotlivce nebo v rámci jedné rodiny, ale představují pouze malou část rozptylu v celkové populaci. V etiologii ADHD hrají roli také nikotinerční a glutamáterční systémy a geny regulující neurální vývoj a synaptogenezi (Elia *et al.*, 2012).

Epidemiologické studie prokázaly souvislosti mezi ADHD a různými faktory životního prostředí. Jedná se především o pre- a perinatální rizikové faktory (mateřský stres, kouření nebo konzumace alkoholu v těhotenství, nízká porodní váha, nedonošenost), toxiny z prostředí (organofosfáty, polychlorované bifenyly, olovo), nepříznivé psychosociální podmínky (těžká deprivace v raném dětství, nepřátelství matky) a dietetické faktory (Barkley, 2015). Kauzální role většiny těchto domnělých environmentálních rizikových faktorů nebyla však dosud jasně prokázána, protože proměnné faktory nejsou v populaci distribuovány rovnoměrně a pozorované asociace mohou být zkresleny matoucími faktory a selekčními efekty (Barkley, 2015).

Mnoho studií prokázalo, že negativní interakce matka-dítě mohou být důsledkem (nikoli však příčinou) symptomů ADHD v raném dětství, ale že nepřátelství matky negativně ovlivňuje symptomy v dalším průběhu poruchy. Zdá se, že asociace ADHD s prenatální expozicí mateřskému stresu a mateřským kouřením jsou částečně způsobeny matoucími faktory, ačkoli asociace ADHD s nízkou porodní hmotností, nedonošeností a expozicí olovu pravděpodobně není vysvětlena. K celkovému rozptylu však přispívají jen nepatrně. Naproti tomu byla prokázána kauzální role těžké deprivace v raném dětství (Kennedy *et al.*, 2016)

3.4 Poruchy autistického spektra – ASD

U jedinců nesoucích aneuploidii pohlavních chromozomů bývají pozorovány symptomy poruchy autistického spektra (ASD). Mezi hlavní znaky patří porucha řeči, verbální kognitivní deficity a sociální potíže.

3.4.1. Klinický profil

Porucha autistického spektra (ASD) je komplexní neurovývojový stav. Jeho rozvoj začíná v kojeneckém období nebo v raném dětství. Na jeho rozvoji se podílejí genetické i negenetické vlivy působící buď samostatně, nebo v kombinaci. Podle Světové zdravotnické organizace je ASD charakterizována poruchami sociálních a komunikačních dovedností, rigidním nebo opakujícím se chováním, atypickými zájmy a rozdíly ve vnímání smyslových podnětů (Tordjman *et al.*, 2018).

U autistů se často vyskytuje zvýšená úroveň podrážděnosti (např. záchvaty vzteku, frustrace nebo výbuchy hněvu) a problémového chování (např. fyzická agrese vůči druhým, sebepoškozující chování nebo ničení majetku). Deficity v emoční seberegulaci (např. používání maladaptivních strategií regulace emocí, jako je vytrvalost nebo uzavření) jsou u autismu běžné a mohou vést k intenzivnějšímu prožívání hněvu a naopak silné negativní emoce mohou vyvolat agresivní chování. Také poruchy sociální kognice, včetně nepřesných hodnocení nebo nesprávné interpretace sociálního záměru, mohou podporovat agresivní chování (Mazefsky, White, 2013). Sebepoškozující chování jsou činy fyzické újmy způsobené na sobě, které mohou mít například formu bití, štípání, škrábání, kousání, bouchání do hlavy a tahání za vlasy. Stereotypní autostimulační chování typicky zahrnuje opakující se nebo rituální pohyby, gesta nebo vokalizace (např. opakované zvuky, slova nebo fráze). Toto chování může být trvalé nebo epizodické, spontánní nebo opakované, často bez jakékoli identifikované příčiny, nebo se může vyskytovat ve specifických kontextech nebo v reakci na určité spouštěče nebo situace (Minshawi *et al.*, 2014).

Rostoucí množství studií odhaluje důkazy o časté souvislosti mezi ASD a podrážděností, agresí, sebepoškozujícím chováním, ADHD, úzkostí, obsedantně kompulzivní poruchou, genderovou dysforií, poruchami nálady, sklony k sebevraždě, poruchami užívání návykových látek, katatonii, psychózou a poruchami spektra schizofrenie. Symptomy spojené s mnoha behaviorálními a psychickými poruchami, které se běžně vyskytují u jedinců, se mohou překrývat s hlavními charakteristikami ASD, což vede ke snížené přesnosti

diagnostiky (Genovese, Ellerbeck, 2022). Riziko souběžného výskytu poruch chování a psychických poruch je ovlivněno individuálními rozdíly, kterými jsou například věk, intelekt, pohlaví a genetické faktory (Rosen *et al.*, 2018). Ve studiích se zjistilo, že autisté, kteří mají vyšší věk, jsou vystaveni nižšímu riziku výskytu souběžných psychiatrických diagnóz, a to v porovnání s mladšími jedinci mající autismus. (Lever, Geurts, 2016).

ASD je velmi heterogenní genetická porucha s poměrem mužů a žen 4:1 a více než 800 geny souvisejícími s ASD, které existují se stovkami chromozomových aberací, desítkami identifikovaných syndromů a komplexní souhrou mezi dědičností a environmentálními faktory ovlivněnými epigenetikou (Ho *et al.*, 2016).

Mnohé studie specificky hodnotí sociální fungování u aneuploidií gonozomů, konkrétně u syndromů XXY a KS identifikovaly zvýšenou četnost jedinců majících poruchu autistického spektra (van Rijn *et al.*, 2008). Bishop *et al.* (2011) diagnostikovali klinickou diagnózu ASD u 11 % ze zkoumaných jedinců s prenatální diagnózou syndromů XXY. V jiné studii byl výsledek velmi podobný – 12 % zkoumaným jedincům se syndromy XXY nebo KS byla diagnostikována porucha autistického spektra (Ross *et al.*, 2012). Bruining *et al.* (2008) uvedli, že u 27 % jedinců bylo identifikováno ASD z celkového počtu zkoumaných.

4 GENY NA GONOZOMECH A PSYCHICKÁ ONEMOCNĚNÍ

Geny, které se nacházejí v oblasti pohlavních chromozomů neslouží jen k určení a odlišení pohlaví, ale nesou také mnoho genů kódujících vlastnosti související s daným pohlavím. Muži mají jeden chromozom X a druhý Y, ženy jsou homogametní a mají dva pohlavní chromozomy X. Dle databáze Ensembl je v současnosti popsáno 864 kódujících a 1189 nekódujících genů nacházejících se na pohlavním chromozomu X a pouze 63 kódujících a 219 nekódujících genů umístěných na chromozomu Y (URL 1). Některé z nich byly označeny jako kandidátní geny pro psychická onemocnění jako je například schizofrenie, deprese, bipolární porucha, porucha pozornosti s hyperaktivitou nebo porucha autistického spektra. Právě tyto kandidátní geny mají jistou spojitost se jmenovanými psychickými onemocněními (Zhang *et al.*, 2017).

4.1 Polymorfismus genu *HOPA*^{12bp} a schizofrenie

Gen *MED12* se nachází na gonozomu X a kóduje skupinu proteinů, které regulují transkripci prostřednictvím jaderného receptoru. Při hromadných studiích pacientů se schizofrenií bylo zjištěno, že exonický polymorfismus v exonu genu *HOPA* je úzce spojen s růstem a diferenciací neuronů a přisuzuje se mu zvýšené riziko vzniku schizofrenie (SCZ). Jeho alela *HOPA*^{12bp} je původcem nebezpečných a negativních symptomů (Philibert *et al.*, 2007).

V Číně, Bulharsku a ve Spojeném království byly provedeny studie pacientů, kteří mají diagnostikovanou SCZ. Cílem bylo nalezení souvislosti mezi polymorfismy genu *HOPA* a SCZ. Bohužel tyto studie ukázaly pouze malou, nebo dokonce žádnou spojitost. Došli tedy k závěru, že polymorfismus genu *HOPA* velmi pravděpodobně není hlavním rizikovým faktorem při patogenezi SCZ (Kirov *et al.*, 2003).

Kontroverzní názory vědců ale přepokládají, že mutace se nemusí nacházet přímo v genu *HOPA*, ale i v jiných genech nacházejících se ve stejné oblasti Xq13, zejména těch, které ovlivňují neurobiologické funkce. Pro příklad je nutné zmínit třeba lidský gen kódující *neurologgin-3*, který mu je nejbližší. Jeho odhadovaná promotorová oblast překrývá poslední

exon genu *HOPA* a nachází se méně než 900 bp od pozice polymorfismu, jímž se odlišuje alela *HOPA*^{12bp} od běžné varianty (Philibert *et al.*, 2000).

4.2 Gen *GPR50* u schizofrenie a velké depresivní poruchy

Gen *GPR50* je G-protein spojený s proteinem 50, podobá se melatoninovým receptorům, ale neváže melatonin, naopak inhibuje funkci melatoninového receptoru 1A prostřednictvím mechanismu dimerizace. Nachází se na gonozomu X, konkrétně v oblasti Xq28, byl předmětem studií jako kandidátní gen pro SCZ. Studie objevila souvislosti mezi polymorfismem inserce/delece v exonu 2 genu *GPR50*. U dalších jednonukleotidových polymorfismů byly zjištěny korelace se SCZ a depresí (MDD). Všechny tyto asociace byly však objeveny pouze u žen, což naznačuje pohlavně specifické riziko genu *GPR50* pro MDD a SCZ (Thomson *et al.*, 2005).

Další nezávislé studie toto pohlavně specifické riziko *GPR50* potvrdily. Například genotypizací 400 mužů a 610 žen, kteří trpěli velkou depresivní poruchou déle než 12 let, byla zjištěna pro ženy specifická souvislost mezi variantami *GPR50* a depresí v pozdějším věku. Ženy vykazovaly mnohem větší sklon k depresi nebo úzkostem než muži (Ryan *et al.*, 2015).

Rozsáhlá studie polymorfismů *GPR50*, čítající více než 1000 starších žen i mužů, odhalila, že ženy heterozygotní v polymorfismu rs13440581 vykazovaly ještě vyšší riziko deprese. Toto riziko se však ještě zvýšilo, když byla deprese v kombinaci s úzkostí u žen s homozygotní alelou rs2072621. U mužů naopak nebyly pozorovány žádné významné asociace. Studie genu *GPR50* tedy společně dokazují, že *GPR50* přispívá k pohlavně specifickému riziku pro ženy u SCZ a MDD (Ryan *et al.*, 2015).

4.3 Gen *NLGN3*, gen *NLGN4X* a ASD

Geny *NLGN3* (neurolignin 3) a *NLGN4X* (neurolignin 4X) jsou vázané ke gonozomu X. *NLGN3* se nachází v Xq13.1 a *NLGN4X* je umístěn v části Xq22.31.

V několika vědeckých studiích byly provedeny screeniny zaměřené na mutace *NLGN3* a *NLGN4X* u pacientů s diagnostikovanou poruchou autistického spektra (ASD) nebo Aspergerovým syndromem (určitý typ ASD s vyšší kognitivní schopností). Bylo objeveno několik případů, kdy dva bratři s ASD sdíleli stejnou mutaci posunu čtecího rámce v genu *NLGN4X* se svou matkou, zatímco u žádného jiného člena rodiny nebyly nalezeny žádné další

mutace. Také byl pozorován případ mutace *NLGN3*, u dvojice bratrů majících ASD. U nich byl nalezena změna v DNA, konkrétně nahrazení cytosinu thyminem, v jehož důsledku došlo v kódovaném peptidovém řetězci k záměně aminokyseliny arginin za cystein. Zajímavé bylo, že k této mutaci došlo i u jejich matky, jako u jediné z jejich rodiny (Jamain *et al.*, 2003).

Studie se také dále věnovaly zkoumání všech kódujících oblastí genů *NLGN3* a *NLGN4X* (včetně devíti bodových polymorfismů, které mají být spojeny s ASD) u pacientů s ASD a jejich rodičů. Při jedné studii byla nalezena změna nukleotidu c.705A>G lokalizovaná v *NLGN4X*, která se nachází v exonu 1 u otce a dívky, které trpěla ASD, a také u matky a chlapce, který měl ASD. Stejná studie také potvrdila, že jiný čtyřletý chlapec s těžkou formou ASD zdědil mutaci c. – 206 G > C, lokalizovanou v exonu 2 *NLGN4X* od své zdravé matky (Volaki *et al.*, 2013).

Jiná nezávislá studie uvádí, že mutace v genech *NLGN3* a *NLGN4X* mohou zvýšit riziko autismu u mužů (Bemben *et al.*, 2015).

Také bylo popsáno více než deset mutací v lokusu *NLGN3* u jedinců s ASD, z nichž nejvíce studována je mutace vedoucí k substituci aminokyseliny v kódovaném peptidovém řetězci (p.R451C). Toto místo se nachází vedle dimerizačního rozhraní *NLGN* a je velmi důležité pro buněčný přenos. Neinterferuje s dimerizací mutantního proteinu *NLGN3*, ale vykazuje zadržení – retenci mutantu *NLGN* v endoplazmatickém retikulu (ER), což vede k 90% ztrátě *NLGN3* z buněčného povrchu. Odhaduje se, že se tato mutace vyskytuje u přibližně 3 % jedinců s ASD (Quartier *et al.*, 2019).

Mutacemi způsobené záměny aminokyselin R597W a P514S mohou způsobit závažnou změnu genové exprese *NLGN3* na postsynaptické membráně. Tím může přispět k rozvoji autismu (Redin *et al.*, 2014). U jedinců s diagnostikovaným autismem byly také nalezeny delece nebo mutace posunu čtecího rámce v kódující oblasti *NLGN3* (Yuen *et al.*, 2017).

Při studii mužů s ASD byly nalezeny jednonukleotidové varianty v intronu nebo 3' netranslatované oblasti (3'UTR) *NLGN3*. Intronové varianty se nacházejí ve vazebných místech transkripčního faktoru, která by mohla potenciálně ovlivnit genovou regulaci. Funkční dopad varianty v 3'UTR zůstává nejasný, protože luciferázovým testem nebyl detekován žádný účinek na expresi *NLGN3*. Kromě toho může být gen *NLGN3* spojen se schizofrenií. Vzácná posunová mutace genu *NLGN3* může způsobit po 42 kodonech předčasné ukončení translace (Kenny *et al.*, 2014).

4.4 Gen *NLGN4Y* a ASD

Gen *NLGN4Y* (neurologinin 4Y) se nachází v oblasti Yp13 a pravděpodobně souvisí s ASD. Byla provedena studie chlapců, kteří mají aneuploidii gonozomu Y a diagnostikovaný syndrom XYY a zároveň také poruchu autistického spektra. Byla u nich objevena dvakrát vyšší exprese genu *NLGN4Y*, než byla objevena u zdravého člověka (Ross *et al.*, 2015).

Bohužel, žádný další důkaz vztahu mezi genem *NLGN4Y* a psychickým onemocněním nebyl dosud nalezen. Vzhledem k omezenému počtu proteinů souvisejících s psychickým onemocněním, které byly kódovány geny na chromozomu Y, nebyl potenciální dopad těchto genů na psychická onemocnění dostatečně prozkoumán (Skaletsky *et al.*, 2003).

4.5 Monoaminoxidáza A nebo B (*MAOA* nebo *MAOB*) a ASD, ADHD a SCZ

MAOA je kandidátní gen, který je lokalizovaný v oblasti Xp11.3 a pravděpodobně souvisí s různými psychiatrickými poruchami.

Některé studie tvrdí, že *MAOA* může být spojována s trvalým deficitem pozornosti. Tato teorie vznikla na základě studie, která hodnotila souvislost genu *MAOA* právě s ADHD. To bylo zkoumáno v rámci genotypizace DNA skupiny dětí, které mají ADHD. Tento gen teoreticky může souviset i se schizofrenií u žen (Liu *et al.*, 2018).

Kromě genu *MAOA* existuje i gen *MAOB*, který je také spojována s ADHD. Studie, která zkoumala 150 lidí mající ADHD (125 mužů, 25 žen), zjistila vyšší frekvenci sedmi funkčních variant v *MAOB* u pacientů s ADHD ve srovnání se zdravými jedinci z běžné populace (Karmakar *et al.*, 2016).

Gen *MAOA* může mít 2 varianty – typ 1 a typ 2. Typ 1 má alespoň jednu krátkou alelu, typ 2 má pouze dlouhé alely (Schulze *et al.*, 2000).

MAOA souvisí také s depresí u žen. Studie, která zkoumala genotypy žen s depresí zjistila, že měly významně vyšší frekvenci *MAOA* typu 2 než zdravé ženy z běžné populace. Zatímco u *MAOA* typu 1 nebyly zjištěny žádné rozdíly mezi ženami, které trpí velkou depresivní poruchou a zdravými ženami z běžné populace (Schulze *et al.*, 2000).

MAOB je také považován za jeden z kandidátních genů pro ASD a SCZ. To tvrdí studie, která sekvenovala genotyp 142 pacientů majících ASD a 143 pacientů s SCZ (Piton *et al.*, 2011).

Nicméně asociace mezi *MAOA* nebo *MAOB* a SCZ byly zpochybněny několika nezávislými studiemi. Studie analyzovaly celkem 346 pacientů s SCZ a nenašla žádnou podporu těchto dvou genů jako rizikových faktorů pro pozitivní symptomy SCZ (Zammit, *et al* 2004). Autoři jiné studie nedokázali spojitost mezi *MAOB* a SCZ (Bergen *et al.*, 2009).

4.6 *MECP2* a SCZ a ASD

MECP2 (methyl-CpG-binding protein 2) je gen lokalizovaný v oblasti Xq 28, byl identifikován genomovou asociační studií u pacientů majících schizofrenii. Studie byla provedena v roce 2015 a bylo studováno 498 pacientů (Wong *et al.*, 2014). Souvislost mezi *MECP2* a ASD stále není jasná, ale nedávná studie identifikovala mutace v *MECP2* u dvou z 69 pacientek s ASD, což by teoreticky mohlo naznačovat asociaci mezi *MECP2* a ASD specifickou pro ženy (Carney *et al.*, 2003). Jiná studie však nezjistila žádné mutace nebo polymorfismy v genu *MECP2* u 59 pacientů s autismem (42 mužů a 19 žen). Dalším směrem studií by mohlo být, zda je mutace na *MECP2* rizikovým faktorem pro autismus související s chromozomem X (Vourc'h *et al.*, 2001).

Mutace v genu *MECP2* jsou také spojovány s mentálním postižením, lupus erythematózou (Koelsch *et al.*, 2013; Schönewolf-Greulich *et al.*, 2016) a jsou úzce spojovány s Rettovým syndromem (RTT). RTT je progresivní neurologická porucha, která je způsobena mutací výše zmiňovaného genu, který kóduje methyl CpG vazebný protein, ten je regulátorem genové exprese. (Lopes *et al.*, 2024). Mutace genu, která způsobuje chybnou metylaci se v 95 % vyskytuje *de novo* (Neul *et al.*, 2008). Pacienti s RTT jsou heterozygoti pro mutaci v genu *MECP2*, nesou jednu normální a jednu mutovanou kopii genu *MECP2*. Když se u jedince objeví příznaky podobné RTT, ale nesplňují všechna diagnostická kritéria, může být diagnostikován atypický Rettův syndrom, jehož příznaky se liší ve věku nástupu, v klinickém profilu a závažnosti. Mnoho atypických případů je spojeno také s mutacemi v X-vázané cyklin-dependentní kináze 5 (CDKL5) nebo s mutacemi v genu Forkhead box G1 (*FOXG1*), některé však zůstávají nedefinované (Sartori *et al.*, 2009; Philippe *et al.*, 2010).

Prevalence Rettova syndromu je 1:10 000 – 15 000 u žen. U mužů se vyskytuje velmi vzácně, zpravidla jde o smrtelnou formu syndromu způsobující potrat, narození mrtvého

dítěte anebo předčasnou smrt. Mezi hlavní příznaky patří dyspraxie (neschopnost účelného používání rukou), poruchy inteligence, komunikační a dechové dysfunkce, růstová retardace, hypotonie a často také gastrointestinální obtíže a další (Hagberg, 2002).

5 ZÁVĚR

Asociace syndromů diagnostikovaných na základě gonozomální aneuploidie v genotypu a psychických onemocnění je téměř nepopíratelná. Ve své práci jsem shrnula poznatky o souvislosti gonozomálních aneuploidí a psychických onemocnění. Z mé práce vyplývá, že existuje několik kandidátních genů, které by v případě mutace mohly ovlivňovat rozvoj neuropsychiatrických chorob u jedinců s gonozomálními aneuploidemi.

Zvýšené riziko vzniku schizofrenie u jedinců s gonozomální aneuploidí je přisuzováno exonickému polymorfismu v exonu genu *HOPA*.

Byla potvrzena také souvislost mezi polymorfismem inserce/delece v exonu 2 genu *GPR50* se schizofrenií a klinickou depresí. Tyto asociace byly však objeveny pouze u žen, což naznačuje pohlavně specifické riziko polymorfismu genu *GPR50* pro depresi a schizofrenii. Rozvoj a četnost schizofrenie by mohla také ovlivňovat mutace genu *NLGN3*, pro potvrzení či vyvrácení tohoto tvrzení však nebylo provedeno dostatek studií a výzkumů.

Mutace v genech *NLGN3* a *NLGN4X* mohou zvyšovat riziko autismu u mužů s gonozomální aneuploidí. Gen *NLGN4Y* (neuroligin 4Y) pravděpodobně souvisí s ASD, bohužel však nebyl proveden dostatek studií, které by to potvrdily, anebo vyvrátily.

Kandidátní gen *MAOA* je spojován s ADHD, některé studie tvrdí, že by teoreticky mohl souviset i se schizofrenií a klinickou depresí u žen. Gen *MAOB* by mohl oblnit četnost a vznik ADHD u jedinců s gonozomální aneuploidí, v některých studiích je označován také za kandidátní gen pro autismus a schizofrenii. Asociace mezi *MAOA* nebo *MAOB* a schizofrenií byly zpochybněny několika jinými nezávislými studiemi a dalšími studiemi nebyly vůbec prokázány. Tudíž jejich vztah zatím nelze přesně charakterizovat.

Gen *MECP2* by mohl souviset s autismem u žen.

Dalším směrem studií by mohlo být potvrzení, anebo vyvrácení souvislosti genu *NLGN3* a schizofrenie, objasnění asociace genu *NLGN4Y* a autismu u mužů, zda je mutace v *MECP2* rizikovým faktorem pro autismus související s chromozomem X, nebo zkoumání asociace genů *MAOA* a *MAOB* se schizofrenií a také pochopení vlivu genu *MECP2* na rozvoj autismu u žen s gonozomální aneuploidí.

Otázkou zůstává, zda by systematické genetické testování u pacientů s neuropsychiatrickými poruchami mohlo odhalit vyšší prevalenci těchto gonozomálních abnormalit, nežli se doposud předpokládalo.

6 ZDROJE

- Addington, J., Heinssen, R., (2012). Prediction and prevention of psychosis in youth at clinical high risk. *Annual review of clinical psychology*, 8(1), 269-289.
- Álvarez-Nava, F., Lanes, R., (2018). Epigenetics in Turner syndrome. *Clinical epigenetics*, 10, 45.
- Alzahrani T., (2024). Cardiovascular Disease and Inpatient Complications in Turner Syndrome: A Propensity Score Analysis. *Texas Heart Institute journal*, 51(1).
- Andersen, N. H., Hjerrild, B. E., Sørensen, K., Pedersen, E. M., Stochholm, K., Gormsen, L. C., Gravholt, C. H., (2006). Subclinical left ventricular dysfunction in normotensive women with Turner's syndrome. *Heart*, 92(10), 1516-1517.
- Bardsley, M. Z., Kowal, K., Levy, C., Gosek, A., Ayari, N., Tartaglia, N., Lahlou, N., Winder, B., Grimes, S., Ross, J. L., (2013). 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *The Journal of pediatrics*, 163(4), 1085–1094.
- Bembien, M. A., Nguyen, Q. A., Wang, T., Li, Y., Nicoll, R. A., Roche, K. W., (2015). Autism-associated mutation inhibits protein kinase C-mediated neuroligin-4X enhancement of excitatory synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(8), 2551-2556.
- Bergen, S. E., Fanous, A. H., Walsh, D., O'Neill, F. A., Kendler, K. S., (2009). Polymorphisms in SLC6A4, PAH, GABRB3, and MAOB and modification of psychotic disorder features. *Schizophrenia research*, 109(1-3), 94-97.
- Bishop, D. V., Jacobs, P. A., Lachlan, K., Wellesley, D., Barnicoat, A., Boyd, P. A., Scerif, G., (2011). Autism, language and communication in children with sex chromosome trisomies. *Archives of disease in childhood*, 96(10), 954-959.
- Banaschewski, T., Becker, K., Döpfner, M., Holtmann, M., Rösler, M., Romanos, M., (2017). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(9), 149–159.
- Barkley, R. A. (Ed.), (2014). *Attention-deficit hyperactivity disorder: A handbook for diagnosis and treatment*. Guilford Publications.
- Beck, A. T., Bredemeier, K., (2016). A unified model of depression: Integrating clinical, cognitive, biological, and evolutionary perspectives. *Clinical Psychological Science*, 4(4), 596-619.
- Bentley, S. M., Pagalilauan, G. L., Simpson, S. A., (2014). Major depression. *Medical Clinics*, 98(5), 981-1005.

- Blumling, A. A., Martyn, K., Talboy, A., Close, S., (2020). Rare sex chromosome variation 48,XXYY: An integrative review. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 184(2), 386–403.
- Bojesen, A., Juul, S., Gravholt, C. H., (2003). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(2), 622–626.
- Boks, M. P., de Vette, M. H., Sommer, I. E., van Rijn, S., Giltay, J. C., Swaab, H., Kahn, R. S., (2007). Psychiatric morbidity and X-chromosomal origin in a Klinefelter sample. *Schizophrenia research*, 93(1-3), 399–402.
- Bray, S., Dunkin, B., Hong, D. S., Reiss, A. L., (2011). Reduced functional connectivity during working memory in Turner syndrome. *Cerebral Cortex*, 21(11), 2471-2481.
- Brdička, R., Didden, W., (2014). Genetika v klinické praxi. Galén.
- Bruining, H., Swaab, H., Kas, M., van Engeland, H., (2009). Psychiatric characteristics in a self-selected sample of boys with Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 123(5), 865–870.
- Bundy, H., Stahl, D., MacCabe, J. H., (2011). A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(2), 98-106.
- c, T. G., Müller, D. J., Krauss, H., Scherk, H., Ohlraun, S., Syagailo, Y. V., Rietschel, M., (2000). Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *American journal of medical genetics*, 96(6), 801-803.
- C. Yuen, R. K., Merico, D., Bookman, M., L Howe, J., Thiruvahindrapuram, B., Patel, R. V., Scherer, S. W., (2017). Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. *Nature neuroscience*, 20(4), 602-611.
- Carney, R. M., Wolpert, C. M., Ravan, S. A., Shahbazian, M., Ashley-Koch, A., Cuccaro, M. L., Pericak-Vance, M. A., (2003). Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatric neurology*, 28(3), 205-211.
- Cederlöf, M., Ohlsson Gotby, A., Larsson, H., Serlachius, E., Boman, M., Långström, N., Landén, M., Lichtenstein, P., (2014). Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *Journal of psychiatric research*, 48(1), 128–130.
- Dall’Aglio, L., Lewis, C. M., Pain, O., (2021). Delineating the genetic component of gene expression in major depression. *Biological psychiatry*, 89(6), 627-636.

- Davis, S. M., DeKlotz, S., Nadeau, K. J., Kelsey, M. M., Zeitler, P. S., Tartaglia, N. R., (2020). High prevalence of cardiometabolic risk features in adolescents with 47,XXY/Klinefelter syndrome. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics*, 184(2), 327–333.
- DeLisi, L. E., Friedrich, U., Wahlstrom, J., Boccio-Smith, A., Forsman, A., Eklund, K., Crow, T. J., (1994). Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophrenia bulletin*, 20(3), 495–505.
- DeLisi, L. E., Friedrich, U., Wahlstrom, J., Boccio-Smith, A., Forsman, A., Eklund, K., Crow, T. J., (1994). Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophrenia Bulletin*, 20(3), 495-505.
- DeLisi, L. E., Maurizio, A. M., Svetina, C., Ardekani, B., Szulc, K., Nierenberg, J., Leonard, J., Harvey, P. D., (2005). Klinefelter's syndrome (XXY) as a genetic model for psychotic disorders. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 135B(1), 15–23.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., Beck, A. T., (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.
- Elia, J., Glessner, J. T., Wang, K., Takahashi, N., Shtir, C. J., Hadley, D. Hakonarson, H., (2012). Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder. *Nature genetics*, 44(1), 78-84.
- Elsheikh, M., Dunger, D. B., Conway, G. S., Wass, J. A. H., (2002). Turner's syndrome in adulthood. *Endocrine reviews*, 23(1), 120-140.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., Sklar, P., (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
- Filatova, E. V., Shadrina, M. I., Slominsky, P. A., (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, 10(6), 1283.
- Fromer, M., Pocklington, A. J., Kavanagh, D. H., Williams, H. J., Dwyer, S., Gormley, P., O'Donovan, M. C., (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*, 506(7487), 179-184.
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., Kendler, K. S., (2011). Genetics of schizophrenia: new findings and challenges. *Annual review of genomics and human genetics*, 12, 121–144.

- Genovese, A., Ellerbeck, K., (2022). Autism spectrum disorder: a review of behavioral and psychiatric challenges across the lifespan. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 4(1), 217.
- Gies, I., Unuane, D., Velkeniers, B., De Schepper, J., (2014). Management of Klinefelter syndrome during transition. *European journal of endocrinology*, 171(2)
- Gizer, I. R., Ficks, C., Waldman, I. D., (2009). Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human genetics*, 126, 51-90.
- Gottesman, I. I. (1991). A series of books in psychology. Schizophrenia genesis: The origins of madness. W H Freeman.
- Graff, A., Donadille, B., Morel, H., Villy, M. C., Bourcigaux, N., Vazier, C., Christin-Maitre, S., (2020). Added value of buccal cell FISH analysis in the diagnosis and management of Turner syndrome. *Human Reproduction*, 35(10), 2391-2398.
- Granger, A., Zurada, A., Zurada-Zielińska, A., Gielecki, J., Loukas, M., (2016). Anatomy of turner syndrome. *Clinical Anatomy*, 29(5), 638-642.
- Gravholt, C. H., (2005). Clinical practice in Turner syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*, 1(1), 41-52.
- Green, T., Flash, S., Reiss, A. L., (2019). Sex differences in psychiatric disorders: what we can learn from sex chromosome aneuploidies. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 44(1), 9–21.
- Grozeva, D., Kirov, G., Ivanov, D., Jones, I. R., Jones, L., Green, E. K., Wellcome Trust Case Control Consortium., (2010). Rare copy number variants: a point of rarity in genetic risk for bipolar disorder and schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 67(4), 318-327.
- Hagberg, B., (2002). Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8(2), 61-65.
- Hamshere, M. L., Stergiakouli, E., Langley, K., Martin, J., Holmans, P., Kent, L., Craddock, N., (2013). Shared polygenic contribution between childhood attention-deficit hyperactivity disorder and adult schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 203(2), 107-111.
- Henriksen, M. G., Nordgaard, J., Jansson, L. B., (2017). Genetics of Schizophrenia: Overview of Methods, Findings and Limitations. *Frontiers in human neuroscience*, 11, 322.

- Ho, K. S., Wassman, E. R., Baxter, A. L., Hensel, C. H., Martin, M. M., Prasad, A., Butler, M. G., (2016). Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. *International journal of molecular sciences*, 17(12), 2070.
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., Bourgeron, T., (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*, 34(1), 27-29.
- Jiang-Feng, M., Hong-Li, X., Xue-Yan, W., Min, N., Shuang-Yu, L., Hong-Ding, X., Liang-Ming, L., (2012). Prevalence and risk factors of diabetes in patients with Klinefelter syndrome: a longitudinal observational study. *Fertility and sterility*, 98(5), 1331-1335.
- Joyce, E. M., Roiser, J. P., (2007). Cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Current opinion in psychiatry*, 20(3), 268-272.
- Jung, S. Y., Park, J. W., Kim, D. H., Jun, Y. H., Lee, J. S., Lee, J. E., (2014). Mosaic Turner syndrome associated with schizophrenia. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 42.
- Kaprálová, S., Zapletalová, J., Tudos, Z., Hecht, P., Pavlíček, J., Klásková, E., (2018). Turnerův syndrom a anomálie aortálního oblouku čtyřikrát jinak. *Česko-Slovenská Pediatrie*, 73(5).
- Karmakar, A., Maitra, S., Chakraborti, B., Verma, D., Sinha, S., Mohanakumar, K. P., Mukhopadhyay, K., (2016). Monoamine oxidase B gene variants associated with attention deficit hyperactivity disorder in the Indo-Caucasoid population from West Bengal. *BMC genetics*, 17, 1-15.
- Kennedy, M., Kreppner, J., Knights, N., Kumsta, R., Maughan, B., Golm, D., Sonuga-Barke, E. J., (2016). Early severe institutional deprivation is associated with a persistent variant of adult attention-deficit/hyperactivity disorder: clinical presentation, developmental continuities and life circumstances in the English and Romanian Adoptees study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(10), 1113-1125.
- Kenneson, A., Funderburk, J. S., Maisto, S. A., (2013). Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 338-343.

- Kenny, E. M., Cormican, P., Furlong, S., Heron, E., Kenny, G., Fahey, C., Morris, D. W., (2014). Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Molecular psychiatry*, 19(8), 872-879.
- Kirov, G., Georgieva, L., Nikolov, I., Zammit, S., Jones, G., Poriazova, N., Tolev, T., Owen, R., Jones, S., Owen, M. J., (2003). Association analysis of the HOPA12bp polymorphism in schizophrenia and manic depressive illness. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 118B(1), 16–19.
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., Owen, M. J., (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 17(2), 142-153.
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J. T., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A. L. Owen, M. J., (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological psychiatry*, 75(5), 378-385.
- Klásková, E., Tüdös, Z., Wiedermann, J., Šnajderová, M., Zapletalová, J., (2012). Postižení kardiovaskulárního systému u Turnerova syndromu. *Česko-Slovenská Pediatrie*, 67(2), 103-111.
- Koç, A., Yirmibeş Karaoğuz, M., Coşar, B., Ferda Perçin, E., Şahin, S., Baysak, E., Açıkyürek, K., (2010). The importance of systematic genetic approach to familial schizophrenia cases and discussion of cryptic mosaic X chromosome aneuploidies in schizophrenia pathogenesis. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(3), 204-211.
- Koelsch, K. A., Webb, R., Jeffries, M., Dozmorov, M. G., Frank, M. B., Guthridge, J. M. Sawalha, A. H., (2013). Functional characterization of the MECP2/IRAK1 lupus risk haplotype in human T cells and a human MECP2 transgenic mouse. *Journal of autoimmunity*, 41, 168-174.
- Lever, A. G., Geurts, H. M., (2016). Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 46, 1916-1930.
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., Öngur, D., (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, 41(2), 225-241.

- Liu, L., Cheng, J., Su, Y., Ji, N., Gao, Q., Li, H., Wang, Y., (2018). Deficiency of sustained attention in ADHD and its potential genetic contributor MAOA. *Journal of Attention Disorders*, 22(9), 878-885.
- Lopes, A. G., Loganathan, S. K., Caliaperumal, J., (2024). Rett Syndrome and the Role of MECP2: Signaling to Clinical Trials. *Brain Sciences*, 14(2), 120.
- Malhotra, D., Sebat, J., (2012). CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148(6), 1223-1241.
- Mazefsky, C. A., White, S. W., (2013). Emotion regulation: Concepts & practice in autism spectrum disorder. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 23(1), 10-1016.
- McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., Lewis, C. M., (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, 102(1), 91-103.
- Mehta, A., Paduch, D. A., (2012). Klinefelter syndrome: an argument for early aggressive hormonal and fertility management. *Fertility and sterility*, 98(2), 274-283.
- Minshawi, N. F., Hurwitz, S., Fodstad, J. C., Biebl, S., Morriss, D. H., McDougle, C. J., (2014). The association between self-injurious behaviors and autism spectrum disorders. *Psychology research and behavior management*, 125-136.
- Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., Belsky, D. W., Corcoran, D. L., Hammerle, M., Caspi, A., (2015). Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *American Journal of Psychiatry*, 172(10), 967-977.
- National Center for Biotechnology Information (US), (1998). Genes and Disease. Chromosome Map. *Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)*
- Navrátil, L., (2017). Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. Grada Publishing.
- Neul, J. L., Fang, P., Barrish, J., Lane, J., Caeg, E. B., Smith, E. O., Glaze, D. G., (2008). Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology*, 70(16), 1313-1321.
- Nielsen, J., Wohler, M., (1991). Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Human genetics*, 87(1), 81-83.

- Nielsen, J., Wohler, M., (1991). Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Human genetics*, 87, 81-83.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., Willard, H. F., Thompson, J., Thompson, M., Thompson, Thompson, (2004). *Klinická genetika*. Triton.
- Ogawa, H., Horitani, K., Izumiya, Y., Sano, S., (2022). Somatic Mosaicism in Biology and Disease. *Annual review of physiology*, 84, 113–133
- Otter, M., Schrander-Stumpel, C. T., Curfs, L. M., (2010). Triple X syndrome: a review of the literature. *European journal of human genetics : EJHG*, 18(3), 265–271.
- Owen, M. J., Sawa, A., Mortensen, P. B., (2016). Schizophrenia. *Lancet (London, England)*, 388(10039), 86.
- Pantelis, C., Papadimitriou, G. N., Papiol, S., Parkhomenko, E., Pato, M. T., Paunio, T., O'Donovan, M. C., (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Philibert, R. A., Bohle, P., Secrest, D., Deaderick, J., Sandhu, H., Crowe, R., Black, D. W., (2007). The association of the HOPA(12bp) polymorphism with schizophrenia in the NIMH Genetics Initiative for Schizophrenia sample. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 144B(6), 743–747.
- Philibert, R. A., Winfield, S. L., Sandhu, H. K., Martin, B. M., Ginns, E. I., (2000). The structure and expression of the human neuroligin-3 gene. *Gene*, 246(1-2), 303-310.
- Philippe, C., Amsallem, D., Francannet, C., Lambert, L., Saunier, A., Verneau, F., Jonveaux, P., (2010). Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females. *Journal of medical genetics*, 47(1), 59-65.
- Piton, A., Gauthier, J., Hamdan, F. F., Lafreniere, R. G., Yang, Y., Henrion, E., Rouleau, G., (2011). Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 16(8), 867-880.
- Purcell, S. M., Moran, J. L., Fromer, M., Ruderfer, D., Solovieff, N., Roussos, P., Sklar, P., (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*, 506(7487), 185-190.
- Quartier, A., Courraud, J., Thi Ha, T., McGillivray, G., Isidor, B., Rose, K., Piton, A., (2019). Novel mutations in NLGN3 causing autism spectrum disorder and cognitive impairment. *Human mutation*, 40(11), 2021-2032.

- Redin, C., Gérard, B., Lauer, J., Herenger, Y., Muller, J., Quartier, A., Piton, A., (2014). Efficient strategy for the molecular diagnosis of intellectual disability using targeted high-throughput sequencing. *Journal of medical genetics*, 51(11), 724-736.
- Ríos Orbañanos, I., Vela Desojo, A., Martínez-Indart, L., Grau Bolado, G., Rodríguez Estevez, A., Rica Echevarria, I., (2015). Turner syndrome: From birth to adulthood. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*, 62(10), 499–506.
- Rosen, T. E., Mazefsky, C. A., Vasa, R. A., Lerner, M. D., (2018). Co-occurring psychiatric conditions in autism spectrum disorder. *International review of psychiatry*, 30(1), 40-61.
- Ross, J. L., Roeltgen, D. P., Kushner, H., Zinn, A. R., Reiss, A., Bardsley, M. Z., Tartaglia, N., (2012). Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*, 129(4), 769-778.
- Ross, J. L., Tartaglia, N., Merry, D. E., Dalva, M., Zinn, A. R., (2015). Behavioral phenotypes in males with XYY and possible role of increased NLGN4Y expression in autism features. *Genes, Brain and Behavior*, 14(2), 137-144.
- Rotenstein, L. S., Ramos, M. A., Torre, M., Segal, J. B., Peluso, M. J., Guille, C., Mata, D. A., (2016). Prevalence of depression, depressive symptoms, and suicidal ideation among medical students: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 316(21), 2214-2236.
- Ruderfer, D. M., Fanous, A. H., Ripke, S., McQuillin, A., Amdur, R. L., Gejman, P. V., Kendler, K. S., (2014). Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 19(9), 1017-1024.
- Ryan, J., Carrière, I., Ritchie, K., Ancelin, M. L., (2015). Involvement of GPR 50 polymorphisms in depression: independent replication in a prospective elderly cohort. *Brain and Behavior*, 5(3).
- Sánchez, X. C., Montalbano, S., Vaez, M., Krebs, M. D., Byberg-Grauholm, J., Mortensen, P. B., Ingason, A., (2023). Associations of psychiatric disorders with sex chromosome aneuploidies in the Danish iPSYCH2015 dataset: a case-cohort study. *The Lancet Psychiatry*, 10(2), 129-138.
- Sartori, S., Di Rosa, G., Polli, R., Bettella, E., Tricomi, G., Tortorella, G., Murgia, A., (2009). A novel CDKL5 mutation in a 47, XXY boy with the early-onset seizure

variant of Rett syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149(2), 232-236.

- Shadrina, M., Bondarenko, E. A., Slominsky, P. A., (2018). Genetics factors in major depression disease. *Frontiers in psychiatry*, 9, 334.
- Schmidt, H. D., Shelton, R. C., Duman, R. S., (2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2375-2394.
- Schönewolf-Greulich, B., Tejada, M. I., Stephens, K., Hadzsiev, K., Gauthier, J., Brøndum-Nielsen, K., Tümer, Z., (2016). The MECP2 variant c. 925C> T (p. Arg309Trp) causes intellectual disability in both males and females without classic features of Rett syndrome. *Clinical genetics*, 89(6), 733-738.
- Skaletsky, H., Kuroda-Kawaguchi, T., Minx, P. J., Cordum, H. S., Hillier, L., Brown, L. G., Page, D. C., (2003). The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 423(6942), 825-837.
- Snustad, D. P., Simmons, M. J., (2017). Genetika. Masarykova univerzita.
- Stochholm, K., Juul, S., Juel, K., Naeraa, R. W., Gravholt, C. H., (2006). Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 3897–3902.
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., O'donovan, M., (2012). Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 13(8), 537-551.
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., Neale, M. C., (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
- Tartaglia, N. R., Ayari, N., Hutaff-Lee, C., Boada, R., (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with sex chromosome aneuploidy: XXY, XXX, XYY, and XXYY. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 33(4), 309–318.
- Tartaglia, N. R., Howell, S., Sutherland, A., Wilson, R., Wilson, L., (2010). A review of trisomy X (47,XXX). *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 8.
- Thapar, A., Cooper, M., Eyre, O., Langley, K., (2013). Practitioner review: what have we learnt about the causes of ADHD?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(1), 3-16.

- Thomson, P. A., Wray, N. R., Thomson, A. M., Dunbar, D. R., Grassie, M. A., Condie, A., Walker, M. T., Smith, D. J., Pulford, D. J., Muir, W., Blackwood, D. H., Porteous, D. J., (2005). Sex-specific association between bipolar affective disorder in women and GPR50, an X-linked orphan G protein-coupled receptor. *Molecular psychiatry*, 10(5), 470–478.
- Tordjman, S., Cohen, D., Anderson, G. M., Botbol, M., Canitano, R., Coulon, N., Roubertoux, P. L., (2018). Repint of “Reframing autism as a behavioral syndrome and not a specific mental disorder: Implications of genetic and phenotypic heterogeneity”. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 89, 132-150.
- Trobiani, L., Favaloro, F. L., Di Castro, M. A., Di Mattia, M., Cariello, M., Miranda, E., De Jaco, A., (2018). UPR activation specifically modulates glutamate neurotransmission in the cerebellum of a mouse model of autism. *Neurobiology of Disease*, 120, 139-150.
- van Rijn, S., Swaab, H., Aleman, A., Kahn, R. S., (2008). Social behavior and autism traits in a sex chromosomal disorder: Klinefelter (47XXY) syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 38, 1634-1641.
- Villanueva, R., (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural plasticity*, 2013(1), 873278.
- Visootsak, J., Graham, J. M., Jr., (2006). Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 42.
- Visootsak, J., Rosner, B., Dykens, E., Tartaglia, N., Graham, J. M., Jr, (2007). Behavioral phenotype of sex chromosome aneuploidies: 48,XXYY, 48,XXXY, and 49,XXXXY. *American journal of medical genetics. Part A*, 143A(11), 1198–1203.
- Volaki, K., Pampanos, A., Kitsiou-Tzeli, S., Vrettou, C., Oikonomakis, V., Sofocleous, C., Kanavakis, E., (2013). Mutation screening in the Greek population and evaluation of NLGN3 and NLGN4X genes causal factors for autism. *Psychiatric genetics*, 23(5), 198–203
- Vourc'h, P., Bienvenu, T., Beldjord, C., Chelly, J., Barthélémy, C., Müh, J. P., Andres, C., (2001). No mutations in the coding region of the Rett syndrome gene MECP2 in 59 autistic patients. *European Journal of Human Genetics*, 9(7), 556-558.
- Wikström, A. M., Dunkel, L., (2011). Klinefelter syndrome. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 25(2), 239-250.

- Wolff, D. J., Van Dyke, D. L., Powell, C. M., Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, (2010). Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 12(1), 52–55.
- Wong, E. H., So, H. C., Li, M., Wang, Q., Butler, A. W., Paul, B., Sham, P. C., (2014). Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 777-786.
- Zammit, S., Jones, G., Jones, S. J., Norton, N., Sanders, R. D., Milham, C., Owen, M. J., (2004). Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 128(1), 19-20.
- Zangani, C., Giordano, B., Stein, H. C., Bonora, S., D'Agostino, A., Ostinelli, E. G., (2021). Efficacy of amisulpride for depressive symptoms in individuals with mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 36(6), e2801.
- Zapletalová, J., Šnajderová, M., Lebl, J., (2012). Turnerův syndrom v dětství a v adolescenci–současné možnosti léčby. *Remedia*, 22(3), 199-205.
- Zhang, X., Yang, J., Li, Y., Ma, X., Li, R., (2017). Sex chromosome abnormalities and psychiatric diseases. *Oncotarget*, 8(3), 3969–3979.
- URL 1: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=Y:1-1000 (6. 12. 2024)