

## Genetyczne przyczyny upośledzenia umysłowego, z którymi neurolog może spotkać się w codziennej praktyce

The genetic causes of mental retardation, which the neurologist may encounter in everyday practice

<sup>1</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>2</sup> Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>3</sup> Klinika Neurochirurgii i Chirurgii Nerwów Obwodowych, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi – Centralny Szpital Weteranów

Adres do korespondencji: Karol Jastrzębski, Magdalena Justyna Kacperska, Klinika Neurologii i Epileptologii, Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: centurio@mp.pl, magda-kacperska@o2.pl

Praca finansowana z grantów UM w Łodzi nr 502-03/5-062-01/502-54-102 oraz 502-03/5-062-01/502-54-111

Pierwszy i drugi autor zgłaszają równoważny wkład pracy w przygotowanie artykułu

### Streszczenie

Upośledzenie umysłowe określane jest jako istotnie niższy od przeciętnego poziom funkcjonowania intelektualnego, występujący łącznie z upośledzeniem w zakresie przystosowania się, wiążący się ze zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym. Zamiennie używa się takich terminów, jak: niedorozwój umysłowy, zahamowanie rozwoju umysłowego, obniżenie sprawności intelektualnych, opóźnienie rozwoju umysłowego oraz niepełnosprawność intelektualna, ostatnio zaś mówi się o zaburzeniach w uczeniu się. W latach 90. XX wieku nastąpiły ogromne zmiany w ujęciu upośledzenia umysłowego. Nastąpiło odejście od tradycyjnej, medycznej i biologicznej koncepcji, według której upośledzenie było traktowane jako stan nieodwracalny i wyznaczający niski pułap rozwojowy. Upośledzenie umysłowe jest nie tylko zaburzeniem biologicznym, ale także psychologicznym stanem, do którego dochodzi się w rezultacie nieprawidłowego procesu rozwojowego. Wpływ na ten stan mają: okres prenatalny (naświetlanie promieniami rentgenowskimi, zażywanie przez matkę leków w czasie ciąży, alkohol, dym papierosowy, narkotyki, wirusowe i bakteryjne zakażenia, czynniki immunologiczne), okres perinatalny (wstrząs dla rodzącego się dziecka, uszkodzenia funkcjonowania mózgu, przedwczesny poród, zamartwica, błędy jatrogenne w okresie okołoporodowym) oraz okres postnatalny [przebyte choroby zakaźne i powikłania (odra i krztusiec), urazy (wypadki), zatrucia (np. ołowiem) oraz zatrucia pokarmowe]. Klasyfikacja upośledzeń umysłowych może być rozmaita, zależy od wybranego kryterium. Najbardziej znana jest czterostopniowa klasyfikacja: 1) upośledzenie w stopniu lekkim, 2) umiarkowanym, 3) znacznym oraz 4) głębokim. Jak wykazano, bardzo ważną rolę w przypadku przyczyn upośledzeń umysłowych odgrywają czynniki genetyczne. Wśród czynników genetycznych powodujących upośledzenie umysłowe wyróżnia się zmiany związane z: liczbą lub strukturą chromosomów, mutacjami pojedynczego genu, poligenowym i epigenetycznym dziedziczeniem cechy. Coraz więcej badaczy koncentruje się na wnikliwej ocenie roli czynników genetycznych w przypadku tych zaburzeń. Nie wszystkie czynniki, jak dotąd, zostały odkryte i dokładnie zbadane, zatem niezbędne są dalsze badania. Nie ulega również wątpliwości, iż upośledzenie umysłowe, autyzm oraz padaczka mają ze sobą wiele wspólnego, gdyż część pacjentów spełnia kryterium rozpoznania wszystkich ww. jednostek chorobowych. Prezentowana praca przedstawia wybrane jednostki chorobowe i ich genetyczne podłoże.

**Słowa kluczowe:** upośledzenie umysłowe, czynniki genetyczne, stwardnienie guzowate, zespół Retta, zespół Angelmana, zespół Pradera-Williego, zespół Smitha-Lemliego-Opitza, upośledzenie umysłowe związane z lamliwością chromosomu X, dystrofia mięśniowa typu Duchenne'a

## Summary

Mental retardation is defined as significantly lower than the average level of intellectual functioning in association with impairments in adapting, binding to changes in the central nervous system. Alternatively, such terms as mental stunting, reduced intellectual performance, mental retardation and intellectual disability, and more recently learning disorders, are used. In the 1990s there have been tremendous changes in terms of mental retardation by deviating from the traditional medical and biological concepts, according to which the impairment was treated as a state of irreversible and defining a low ceiling development. Mental retardation is not only biological disorder, but also the psychological state which occurs as a result of improper development process. The impact on this state are: the prenatal period (exposure to X-ray beam, the use of drugs by the mother during pregnancy, alcohol, cigarette smoke, drugs, viral and bacterial infections, immune factors), the perinatal period (shock to the newborn child, the brain damage, premature birth, asphyxia, iatrogenic mistakes) and postnatal period [a history of infectious diseases and complications of (measles and whooping cough), trauma (accidents), poisoning (e.g. lead) and food poisoning]. Classification of intellectual disability can be very different depending on the selected criteria. The most famous is a four stage classification of degrees: 1) light, 2) moderate, 3) a large and 4) deep retardation. As shown, genetic factors play a very important role in the causes of mental disability. Among the genetic factors that cause impairment are distinguished: changes in the number or structure of chromosomes, single-gene mutation, polygene and epigenetic heredity. More and more researchers focus on in-depth assessment of the role of genetic factors for these disorders. Not all of the factors has been discovered and thoroughly investigated, so further research is necessary. It is also clear that mental retardation, autism and epilepsy have a lot in common. Presented by us work presents some of the disease and their genetic causes.

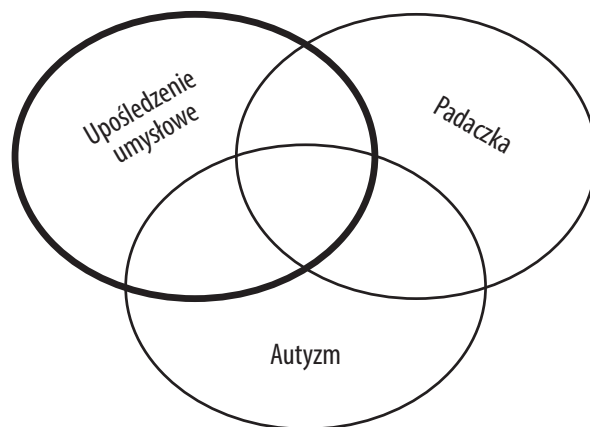
**Key words:** mental retardation, genetic factors, neurology, tuberous sclerosis, Rett syndrome, Angelman syndrome, Prader-Willi syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, mental retardation associated with fragile X chromosome, Duchenne muscular dystrophy

## WSTĘP

**D**o niedawna upośledzenie umysłowe (*mental retardation*) określano niekiedy takimi godnymi potępienia terminami, jak: ‘debilizm’, ‘imbecylizm’, ‘idiocja’ lub ‘idiotyzm’, ‘głuptactwo’. Co więcej, medyczna etykieta niepełnosprawności intelektualnej wywoływała negatywne reakcje pracowników służby zdrowia, wynikające z uprzedzenia (np. sytuacje niechętnego podejmowania leczenia zwykłych przypadłości wieku dziecięcego z powodu zakładania *a priori* niekorzystnego rokowania – dziecko „przeznaczone na straty”). W ostatnich latach zaszły duże zmiany w poglądach na zjawisko ludzkiej niepełnosprawności umysłowej. Przemiany te warunkuje rozwój nauk biomedycznych, a także nauk społecznych, w tym bioetyki. Pomimo znaczących osiągnięć naukowych w problematyce niepełnosprawności intelektualnej nadal istnieje wiele niewiadomych i kontrowersji oraz zaniedbań w sferze diagnostycznej i terapeutyczno-rehabilitacyjnej. Przykładem takiej sytuacji jest współwystępowanie u pacjenta: upośledzenia umysłowego, padaczki i autyzmu (rys. 1). Nasuwa się tu pytanie: czy mamy do czynienia z jedną jednostką chorobową czy raczej z trzema odrębnymi? Odpowiedź na to pytanie nie jest jednoznaczna, ale z punktu widzenia klinicznego najważniejsze jest to, że pacjent wymaga współpracy wielu specjalistów, których celem jest poprawa jego funkcjonowania.

Upośledzenie umysłowe wg WHO to istotne obniżenie ogólnego poziomu funkcjonowania intelektualnego oraz trudności w zachowaniu przystosowawczym, które

występują przed 18. rokiem życia. Wiele jednostek chorobowych będących w spektrum zainteresowania neurologii, zwłaszcza neurologii dziecięcej, spełnia to kryterium. W niniejszym opracowaniu skupiono się na najbardziej poznanych, na pewno nie wszystkich, genetycznych przyczynach upośledzenia (tabela 1 i 2). Wybrano sporadyczne przyczyny, które pomimo swej rzadkości były opisywane na terenie Polski i mogą stanowić problem w codziennej praktyce psychiatrycznej i neurologicznej. Przybliżenie tych jednostek nozologicznych w opinii autorów może ułatwić praktykę lekarską, a dla części pacjentów otworzyć nowe drogi terapeutyczne.



Rys. 1. Upośledzenie umysłowe jako problem zainteresowań wielu specjalistów, w tym neurologa

Rodzaj zaburzenia genetycznego	
<b>Aberracje chromosomowe</b>	Aberracje liczbowe Aberracje strukturalne Aberracje mikroskopowe, w tym aberracje subtelomerowe Mozaikowość
<b>Mutacje pojedynczych genów</b>	<b>Klasyczne dziedziczenie mendlowskie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• autosomalne dominujące</li> <li>• autosomalne recesywne</li> <li>• sprzężone z chromosomem X</li> </ul> <b>Dziedziczenie niemendlowskie:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mutacje dynamiczne</li> <li>• choroby mitochondrialne</li> <li>• rodzicielskie piętnowanie genomowe (epigenetyczne)</li> </ul>
<b>Choroby dziedziczone poligenowo</b>	Wiele genów może wpływać na tę samą cechę, często przy współdziałaniu środowiska

Tabela 1. Genetyczne przyczyny niepełnosprawności intelektualnej

### STWARDNIENIE GUZOWATE (*SCLEROSIS TUBEROSA*, CHOROBA BOURNEVILLE'A-PRINGLE'A) (MIM 191100)

Połowa pacjentów ze stwardnieniem guzowatym nie różni się poziomem inteligencji od zdrowej populacji, natomiast u połowy rozpoznaje się zaburzenia poznawcze, począwszy od łagodnych problemów z nauką, a skończywszy na ciężkim upośledzeniu umysłowym<sup>(1)</sup>. Jedyнным czynnikiem wpływającym na niepożądaną rozwój umysłowy dzieci ze stwardnieniem guzowatym okazał się typ napadów padaczkowych<sup>(2)</sup>. Na Konferencji w Annapolis w 1998 roku, na której między innymi zmodyfikowano kryteria rozpoznania choroby, zauważono również, że zaburzenia poznawcze i zachowania są nierozpoznawane, a zatem nieleczone<sup>(3)</sup>. Warto ponadto zwrócić uwagę na fakt występowania lekoopornej padaczki w przebiegu stwardnienia guzowatego, prawdopodobnie związanego z glikoproteiną P, która ulega nadekspresji w dysplastycznych neuronach, komórkach balonowych (*balloon cells*), astrocytach oraz komórkach mikrogleju pacjentów z tą chorobą<sup>(4)</sup>. Zatem choroba ta spełnia kryteria

tzw. lekooporności prawdziwej pierwotnej, co może dotyczyć nie tylko leków przeciwpadaczkowych, ale także leków stosowanych ze wskazań psychiatrycznych. Stwardnienie guzowate (SG) jest postępującym schorzeniem uwarunkowanym genetycznie, o dziedziczeniu autosomalnie dominującym, z prawie całkowitą penetracją i zmienną ekspresją fenotypową, nawet w obrębie tej samej rodziny<sup>(5)</sup>. Pozytywny wywiad rodzinny notuje się jedynie u 1/3 pacjentów<sup>(5,6)</sup>. Do tej pory zidentyfikowano dwa *loci* odpowiedzialne za rozwój choroby: 9q34.3 (gen *TSC1* kodujący hamatynę, 1164 aminokwasów ~130 kDa)<sup>(6,7)</sup> oraz 16p13.3 (gen *TSC2* kodujący tuberynę, 1807 aminokwasów ~198 kDa)<sup>(7,8)</sup>. Geny kodujące *TSC1* i *TSC2* spełniają definicje genów supresorowych nowotworów i wymagają tzw. „drugiego uderzenia”, aby ujawnić swe patologiczne działanie<sup>(9)</sup>. Stwierdzono jednak, że 15–30% pacjentów nie posiada mutacji w żadnym z tych genów<sup>(10,11)</sup>. Oba białka *in vivo* i *in vitro* tworzą heterodimer, którego molekularnym celem jest małe białko G zwane Rheb (*Ras homologue enriched in brain, locus: 7q36*). Kompleks *TSC1/2* wywiera swój hamujący efekt na wspomniane białko za pomocą domeny aktywującej GTPazę (*GTPase activating protein, GAP*), mieszczącej się w obrębie C-końcowej części

Choroba	Przyczyna zaburzenia genetycznego	Rodzaj dziedziczenia
Stwardnienie guzowate	Monogenowa	Autosomalne dominujące
Zespół Retta	Monogenowa	Sprzężone z chromosomem X, dominujące
Zespół kruchoego X	Monogenowa	Powtórzenia trójnukleotydowe
Zespół Lesha-Nyhana	Monogenowa	Sprzężone z chromosomem X, recesywne
Zespół Huntera	Monogenowa	Sprzężone z chromosomem X, recesywne
Zespół Patau	Chromosomalna	-
Zespół Edwardsa	Chromosomalna	-
Zespół <i>cri du chat</i>	Chromosomalna	-
Zespół Downa	Chromosomalna	-

Tabela 2. Przykłady chorób genetycznych z towarzyszącą niepełnosprawnością intelektualną

białka TSC2<sup>(10)</sup>. Mutacje w części genu odpowiedzialnego za domenę GAP mogą się wiązać z bardziej niekorzystnym przebiegiem choroby<sup>(12)</sup>. Czynna forma białka Rheb aktywuje rybosomalne białko: kinazę-1 S6 (S6K1) oraz indukuje fosforylację białka wiążącego eukariotyczny czynnik inicjujący E4 (4E-BP1), co powoduje odłączenie się 4E-BP1 od eIF4. Cały proces jest wrażliwy na rapamycynę (i jej pochodne), co świadczy o udziale tych białek w kaskadzie szlaku sygnałowego mTOR (*mammalian target of rapamycin*)<sup>(13)</sup>. Szlak mTOR bierze udział w regulacji wzrostu komórki i jej proliferacji<sup>(7,13)</sup>. Białko TOR (280–300 kDa) jest kinazą spokrewnioną z kinazami fosfotydylo-3-inozitolowymi i uważane jest za główny element szlaku sygnałowego mTOR, który wiąże ze sobą poziom syntezy białka, dostępność substancji pokarmowych<sup>(14)</sup>, stan energetyczny komórki<sup>(15)</sup> oraz regulację cyklu komórkowego<sup>(7)</sup>.

Chorobowość w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii ocenia się na 88 przypadków na 100 000 osób<sup>(16)</sup>, ale jest ona większa w populacji dzieci poniżej 5. roku życia – 1 przypadek na 4300 dzieci<sup>(17)</sup>. Klinicznie choroba manifestuje się wieloogniskową obecnością łagodnych guzów z tendencją do złośliwienia, najczęściej obecnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), skórze, narządzie wzroku, nerkach, płucach, sercu<sup>(3,5,11,18)</sup>. Nie opisywano zmian dotyczących mięśni poprzecznie prążkowanych. Klasyczna triada objawów (triada Vogta) to: padaczka, opóźnienie/upośledzenie umysłowe i zmiany skórne, jednak objawy w tej konstelacji występują u około 1/3 pacjentów<sup>(1,11)</sup>. Ocenia się, że około 6% pacjentów nie rozwinię żadnego objawu z wyżej wymienionej triady<sup>(5)</sup>. Zdarza się więc, że ustalenie trafnego rozpoznania nie zawsze bywa łatwe. Z tego powodu opracowano kryteria diagnostyczne, które ostatni raz zrewidowano w 1998 roku na konferencji w Annapolis (Maryland, USA)<sup>(18)</sup>. Aby postawić pewną diagnozę stwardnienia guzowatego, należy stwierdzić zmiany przypisywane tej jednostce chorobowej w dwóch różnych

narządach lub w ostateczności dwie różne zmiany w tym samym narządzie (tabela 3). Wśród autorów poprawek panuje ogólna zgoda, że nie istnieje cecha prawdziwie patognomiczna dla stwardnienia guzowatego, gdyż niektóre uważane za specyficzne zmiany w czasem okazują się izolowanymi zmianami (bez znaczenia klinicznego) lub innymi jednostkami chorobowymi, w których przebiegu nie stwierdza się innych cech choroby<sup>(11)</sup>. Jest tak na przykład w przebiegu *lymphangiomyomatosis* – zmian płucnych stwierdzanych u 4,6% kobiet ze stwardnieniem guzowatym i uważanych za jedno z tzw. głównych cech diagnostycznych SG, natomiast zdarza się, że zmiany płucne występują jako oddzielna jednostka chorobowa, która dotyka prawie wyłącznie młode kobiety w wieku około 30 lat, prowadząc do zgonu, a u osób z tą chorobą nie stwierdza się innych cech charakterystycznych dla SG z wyjątkiem zmian w nerkach pod postacią *angiomyolipoma* (u około 60%)<sup>(19)</sup>.

Badania molekularne w przebiegu tej choroby doprowadziły do prób zastosowania leków działających przyczynowo. Z niektórymi można wiązać poważne nadzieje na przyszłość, jak na przykład z sirolimusem (rapamycyną), który okazał się skuteczny w redukcji wielkości niezłośliwego nowotworu nerki (*angiomyolipoma*) oraz wielkomórkowego gwiaździstaka podwyściółkowego<sup>(20,21)</sup>. Lek ten będzie można prawdopodobnie zastosować również w zaburzeniach psychiatrycznych w przebiegu stwardnienia guzowatego<sup>(22)</sup>.

### ZESPÓŁ RETTA (MIM 312750)

Pierwszy opis pochodzi z 1966 roku. Austriacki lekarz pediatra Andreas Rett zaobserwował, że dwie oczekujące na wizytę dziewczynki zachowują się w sposób bardzo podobny, wykonując mimowolne ruchy rąk<sup>(23,24)</sup>. Pierwsza anglojęzyczna publikacja, która jednocześnie wprowadziła termin *Rett's syndrome*, pochodzi z 1983 roku<sup>(25)</sup>.

Duże kryteria diagnostyczne	Małe kryteria diagnostyczne
<i>Angiofibroma</i> twarzy lub płaskie włókniaki czoła	Mnogie ubytki szklivi
Atraumatyczne włókniaki okołopaznokciowe	Polipy odbytu
Znamiona bezbarwne (co najmniej trzy)	Torbiele kości
Ogniska skóry szagrynowej	Ogniska migracji istoty białej mózgu
Mnogie <i>hamartoma</i> siatkówki	Włókniaki dziąseł
Guzki korowe mózgu	<i>Hamartoma</i> o pozanerkowej lokalizacji
Guzki podwyściółkowe mózgu	Zmiany w siatkówce oka
Podwyściółkowy gwiaździstak olbrzymiomórkowy	Plamy na skórze typu „confetti”
<i>Rhabdomyoma</i> serca (pojedyncze lub mnogie)	Mnogie torbiele nerek
<i>Angiomyolipoma</i> nerek	
<i>Lymphangiomatosis</i> płuc	

Chorobowość zespołu Retta mieści się w zakresie od 1:25 000 (Szwajcaria)<sup>(26)</sup> do maksymalnie 1:4500 (Norwegia)<sup>(27)</sup> u dziewczynek. Przeżycie chorych z tym zespołem jest zdecydowanie niższe niż w zdrowej populacji kobiet, a główną przyczyną śmierci jest zapalenie płuc<sup>(28)</sup>. Większość chorych dożywa wieku dorosłego, jednak zdarzają się nagłe i niewyjaśnione zgony, których przyczyną mogą być zaburzenia rytmu serca<sup>(29)</sup>. Problemy zdrowotne nie dotyczą tylko chorych z zespołem Retta, ale również ich rodzin. Okazuje się, że matki zdobywają mniej punktów w skalach oceny zdrowia fizycznego i psychicznego w porównaniu z populacją ogólną<sup>(30)</sup>. Kariery zawodowe, funkcjonowanie rodziny, zachowanie się dziecka oraz problemy zdrowotne dziecka chorego wydają się najistotniejszymi czynnikami w ocenie zdrowia tych kobiet<sup>(30)</sup>.

Zespół Retta można obecnie zdefiniować jako chorobę dziedziczną w sprzężeniu z chromosomem X w sposób dominujący, w której dochodzi do zaburzeń neurorozwojowych u dziewczynek oraz wyjątkowo u chłopców, co prowadzi do szerokiego spektrum objawów. W 99,5% przypadków są to przypadki sporadyczne<sup>(31)</sup>. U tych dzieci stwierdza się normalny przedurodzinowy (w postaci klasycznej – u 99%; dalej w nawiasach podano częstości stwierdzanych objawów dla postaci klasycznej) i okołourodzeniowy (96%) rozwój, po którym następuje gwałtowny regres – po 3–6 miesiącach życia, ale przed 30. miesiącem życia, aż do osiągnięcia swego rodzaju stabilizacji stanu neurologiczno-psychiatrycznego. Regres objawia się utratą zdolności posługiwania się rękoma (100%), utratą komunikacji (100%), stereotypiami ruchowymi rąk (100%), apraksją chodu z całkowitą utratą funkcji chodu włącznie (100%), zmniejszeniem obwodu głowy (82%). Jednocześnie u wszystkich dzieci nie stwierdza się organomegalii, retinopatii czy urazów okołoporodowych w wywiadzie. Kryteriami wspomagającymi rozpoznanie są: okresowa hiperwentylacja (77%), bruksizm (91%), zaburzenia snu (70%), zaburzenia napięcia mięśniowego (77%), zimne dłonie i stopy (42%), boczne skrzywienie kręgosłupa (49%), zahamowanie wzrostu (70%), małe stopy (66%), małe dłonie (23%)<sup>(32)</sup>.

Tak złożony fenotyp wynika z zaburzeń w funkcjonowaniu mechanizmów kontrolujących rozwój związanych z metylacją DNA. Defekt w metylacji DNA prowadzi do dysregulacji ekspresji genów. Od 1999 roku wiadomo, że zespół Retta powodowany jest przez mutacje w genie kodującym białko MECP2 (*methyl-CpG-binding protein 2*)<sup>(33)</sup>, a jego locus znajduje w prążku Xq28<sup>(34)</sup>. W ekspresji fenotypu istotna wydaje się nieprzypadkowa inaktywacja chromosomu X<sup>(31)</sup>. U części pacjentów, u których nie udało się ujawnić mutacji w genie *MECP2*, stwierdzono mutacje w genie *CDKL5*<sup>(35)</sup>. Ta postać charakteryzuje się występowaniem w bardzo wczesnym wieku napadów padaczkowych oraz zespołem Westa (wariant Hanefeldta)<sup>(36)</sup>. Gen ten zmapowano na chromosomie Xp22 i w niedługim czasie okazało się, że białka MECP2 i CDKL5 ściśle współpracują w tym

samym układzie sygnałowym<sup>(37)</sup>. W postaci, w której od bardzo wczesnego wieku występuje upośledzenie umysłowe, a dopiero później rozwija się fenotyp podobny do zespołu Retta (tzw. wrodzony wariant), stwierdzono mutacje w genie *FOXG1*, który znajduje się na chromosomie 14q13 i podobnie jak białko MECP2 wpływa pośrednio na białko deacylujące histon-1<sup>(38)</sup>. Odkrycia te były poprzedzone obserwacją wystąpienia głębokiego upośledzenia umysłowego, dysmorfii w obrębie twarzy oraz fenotypu przypominającego zespół Retta u dziecka z delecją 3Mpz na chromosomie 14q12<sup>(39)</sup>.

Padaczka niezaliczana do kryteriów rozpoznawania, ale niewątpliwie będąca istotnym problemem pogarszającym jakość życia, występuje u 81% chorych z zespołem Retta najczęściej w wieku 48 miesięcy<sup>(40)</sup>, zazwyczaj w przedziale 2–5 lat i tylko wyjątkowo rozpoczyna się po 10. roku życia<sup>(41)</sup>. Jest niewiele badań dotyczących leczenia padaczki w przebiegu zespołu Retta, wydaje się jednak, że karbamazepina powinna być lekiem pierwszego wyboru<sup>(42)</sup>.

### ZESPÓŁ ANGELMANA (MIM 105830)

W 1965 roku brytyjski pediatra Harry Angelman opisał trójkę dzieci z podobnym fenotypem, z charakterystyczną fizjonomią twarzy, która kojarzyła mu się z wyglądem twarzy dziecka z obrazu włoskiego malarza Giovanniego F. Caroto. Obraz ten znany jest jako *Dziecko z rysunkiem* (*Portrait of a Child with a Drawing*) lub *Chłopiec z pacynką* (*Boy with a Puppet*)<sup>(43–45)</sup>. Zespół ten później znany był jako zespół „szczęśliwej pacynki/kukielki” (*happy puppet syndrome*) lub zespół Angelmana<sup>(46)</sup>. Zespół charakteryzował się dodatkowo różnym stopniem pierwotnego zaniku nerwu wzrokowego, nieprawidłowościami w EEG, licznymi napadami padaczkowymi (w tym napadów skłonów z towarzyszącą hipsarytmią w EEG), upośledzeniem umysłowym, napadowym śmiechem, ataksją z obniżeniem napięcia mięśniowego w kończynach, ataksją, zdolnością do wysuwania języka do niespotykanego stopnia<sup>(44)</sup>. Opracowane kryteria diagnostyczne w 1995 roku uwzględniają jeszcze cechy, które nie były wymienione wcześniej<sup>(47,48)</sup>.

Przez lata uważano ten zespół za bardzo rzadki. Dopiero zrozumienie podstaw genetycznych umożliwiło wprowadzenie odpowiednich testów genetycznych<sup>(48)</sup>, które identyfikowały chorych, co pozwoliło wiarygodnie ocenić chorobowość. Chorobowość mieści się w przedziale 1:10 000<sup>(49)</sup> – 1:62 000<sup>(50)</sup>. Z analizy specyficznych grup chorych, takich jak np. dorosłe osoby z upośledzeniem umysłowym, wynika, że około 3–5% może mieć zespół Angelmana<sup>(51)</sup>. U 6% dzieci z głębokim upośledzeniem umysłowym i aktywną padaczką zidentyfikowano zmiany genetyczne związane z tą jednostką chorobową<sup>(52)</sup>.

Do zespołu Angelmana prowadzą defekty w imprintowanej domenie (która jest inaczej znakowana w linii żeńskiej i męskiej) regionu q11–q13 chromosomu 15.



pochodzącego od matki lub takiego, który powinien pochodzić od matki. Do takiej sytuacji może dojść w przypadku:

- I – delecji w regionie q11–q13 matczyne chromosomu 15 (70–75% przypadków);
- II – ojcowskiej disomii chromosomu 15. (czyli oba chromosomy mają wzór znakowania taki jak u ojca) (2–5% przypadków);
- III – defektu imprintingu matczyne w tym rejonie (3–5% przypadków);
- IV – mutacji w genie *UBE3A* (kilka procent przypadków)<sup>(53,54)</sup>. W około 20% przypadków nie udaje się stwierdzić nieprawidłowości w tym rejonie<sup>(54)</sup>.

Niepełna trisomia 15q11–q13 pochodząca od matki może również powodować: zaburzenia psychiatryczne ze spektrum autyzmu, upośledzenie umysłowe, schizofrenię oraz padaczkę<sup>(55)</sup>, co dodatkowo wskazuje na obecność w tym rejonie czynników istotnych w rozwoju i funkcjonowaniu mózgu.

Gen *UBE3A* koduje E6-AP ligazę ubikwitynową i jest miejscem imprintingu, w związku z czym allel pochodzący od matki ulega ekspresji w neuronach (głównie w synapsach i jądrze)<sup>(56)</sup>, ale nie w komórkach gleju<sup>(57)</sup>. Ligaza ta uczestniczy w szlaku degradacji ubikwitynowanych białek, takich jak np. p53, Rad23, jednak interakcje te nie tłumaczą wpływu na zaburzenia psychiatryczno-neurologiczne. Wykazano na modelu zwierzęcym, że dochodzi do zaburzeń przepływu jonów wapnia i nieprawidłowości w postsynaptycznym szlaku sygnałowym związanym z kinazami zależnymi od kalmoduliny<sup>(58)</sup>, co mogłoby wyjaśniać zależność pomiędzy fenotypem a mutacjami w genie *UBE3A*.

Badania korelacji pomiędzy fenotypem a genotypem/kariotypem wskazują, że delecje fragmentu chromosomu przebiegają klinicznie mniej korzystnie niż mutacje w genie *UBE3A*, co wyraża się między innymi wcześniejszym ujawnieniem padaczki, częstszym występowaniem mikrocefalii, bardziej nasiloną dysmorfia w obrębie twarzy czy zahamowaniem wzrostu<sup>(59)</sup>.

Zespół ten jest kolejnym przykładem potwierdzającym fakt występowania w naszym organizmie kontroli epigenetycznej ekspresji genów, której zaburzenia prowadzą do nieprawidłowej funkcji mózgu. Schorzeniem, które stanowi wariant alleliczny zespołu Angelmana, jest zespół Pradera-Williego. Jego podłożem są zmiany w tym samym miejscu chromosomu 15., ale dotyczą one linii męskiej.

### ZESPÓŁ PRADERA-WILLIEGO (MIM 177260)

Pierwszy opis zespołu pochodzi z 1956 roku<sup>(60)</sup> i został dokonany przez szwajcarskich lekarzy: Andreę Pradera, Heinricha Williego i Alexisa Labharta, którzy powiązali powtarzające się cechy kliniczne w grupie 9 osób. Pierwszy opis w polskiej literaturze pochodzi z 1969 roku i zawiera akronim „HHHO” od angielskich terminów: *hypotonia*, *hypomentia*, *hypogonadism*, *obesity* (HHHO)<sup>(61)</sup>.

Obecnie chorobowość mieści się w przedziale 1:8000–1:50 000<sup>(62,63)</sup>. Zespół ten klinicznie charakteryzuje się obniżoną aktywnością ruchową płodu, obniżonym napięciem mięśniowym, osłabionym odruchem ssania, w późniejszym okresie hiperfagią i otyłością, upośledzeniem umysłowym, niskim wzrostem, hipogonadyzmem hipogonadotropowym, niedoczynnością tarczycy, małymi dłońmi i stopami, hipopigmentacją skóry, cukrzycą typu 2., nadciśnieniem tętniczym, zezem, problemami ze snem, skoliozą<sup>(63–65)</sup>. Charakterystycznych cech zespołu można doszukać się w postaci Eugenii Martínez Vallejo z 1680 roku namalowanej przez Juana Carreño de Miranda<sup>(65)</sup>.

Analiza genetyczna ujawnia najczęściej: delecję w regionie q11–q13 ojcowskiego chromosomu 15. (64%), matczyne disomii chromosomu 15. (24%), translokacje w tym rejonie (1,4%) oraz w ponad 10% nieprawidłowy wzorzec metylacji w regionie 15q11–13 pochodzącym od ojca<sup>(64)</sup>.

Śmiertelność w tym zespole jest około 6 razy większa w porównaniu z populacją dzieci z upośledzeniem umysłowym z innych przyczyn i koreluje ze stopniem upośledzenia umysłowego<sup>(66)</sup>.

### ZESPÓŁ SMITHA-LEMLIEGO-OPITZA (MIM 270400)

Zespół Smitha-Lemliego-Opitza jest dziedziczony autosomalnie recesywnie i po raz pierwszy został opisany w 1964 roku<sup>(67)</sup>. Fenotypowe spektrum choroby mieści się w zakresie od łagodnych zaburzeń związanych z zachowaniem i nauką do nieprawidłowości prowadzących do śmierci w łonie matki<sup>(68)</sup>. Wśród klasycznych objawów stwierdza się mikrocefalie, rozszczepienie podniebienia, nieprawidłowości w obrębie twarzy (mały nos, opadanie powiek, mikrognatia), skórne zrośnięcie 2. i 3. palca stóp (syndaktylia u > 95% chorych), polidaktylię, nieprawidłową budowę zewnętrznych narządów płciowych u chłopców i różne nieprawidłowości w obrębie OUN (holoprocencefalia, agenezja/dysgenезja spoidła wielkiego), narządów klatki piersiowej oraz jamy brzusznej<sup>(68,69)</sup>. Choroba występuje głównie u przedstawicieli rasy kaukaskiej o korzeniach wywodzących się z północnej Europy, natomiast zapadalność szacowana jest na 1:20 000–1:70 000<sup>(68,70,71)</sup>. Potwierdzono genetycznie również kilkadziesiąt przypadków na terenie Polski<sup>(69,72)</sup>. Badania biochemiczne wykazały, że u pacjentów z tym zespołem stwierdza się podwyższenie 7-dehydrocholesterolu oraz 8-dehydrocholesterolu, które to związki akumulują się w surowicy i tkankach<sup>(68,73)</sup>. W 1998 roku poznano enzym i gen odpowiedzialny za tę jednostkę chorobową. Stwierdzane nieprawidłowości biochemiczne wynikały z niewłaściwej aktywności mikrosomalnej reduktazy 7-dehydrocholesterolu, ulegającej ekspresji głównie w nadnerczach, wątrobie, jądrach oraz mózgu, a kodowanej przez *DHCR7* (11q12–13)<sup>(74,75)</sup>. Część objawów związanych z OUN można wytłumaczyć rolą

reduktazy 7-dehydrocholesterolu jako negatywnego regulatora układu sygnałowego *hedgehog*, który jest zaangażowany między innymi w rozwój układu nerwowego<sup>(76)</sup>. Analiza eksonów 6–9 zazwyczaj ujawnia około 85% mutacji, co ułatwia diagnostykę genetyczną i ogranicza koszty<sup>(68)</sup>. Częstości mutacji obserwowanych na terenie Polski są inne niż w pozostałych krajach Europy Wschodniej, a ich analiza wskazuje, że muszą jeszcze istnieć inne czynniki wpływające na ostrość fenotypu<sup>(72)</sup>. Nie są to odosobnione obserwacje, gdyż zidentyfikowano homozygotę oznaczoną IVS8–1G>C, która odpowiada całkowitej blokadzie syntezy cholesterolu i powinna objawiać się, tak jak w innych przypadkach, obumarciem płodu w łonie matki lub zgonem zaraz po urodzeniu, jednak w przypadku opisanego pacjenta stwierdzono łagodny fenotyp<sup>(77)</sup>.

Obecnie największe znaczenie przy leczeniu chorych z zespołem Smitha-Lemliego-Opitza ma dieta bogata w cholesterol. Suplementacja cholesterolu z użyciem pokarmów zawierających duże ilości tego związku, np. żółtek jaj kurzych lub preparatów farmakologicznych, jest zazwyczaj dobrze tolerowana i prowadzi do zmniejszenia zachowań autoagresywnych, poprawy wzrostu, zmniejszenia częstości i nasilenia infekcji, zmniejszenia nadwrażliwości skóry na światło oraz poprawy słuchu<sup>(78,79)</sup>. Tego rodzaju podejście nie poprawia rozwoju w zakresie pamięci, zdolności adaptacyjnych i motorycznych<sup>(80)</sup>, co prawdopodobnie wynika z nieprzenikania cholesterolu do OUN. Celem zmniejszenia stężenia 7-dehydrocholesterolu w tkankach i OUN zastosowano statynę (simwastatynę), która przenika przez barierę krew-mózg, i w związku z tym zaobserwowano również pozytywne biochemiczne zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym<sup>(81)</sup>. Modele zwierzęce potwierdziły te dane biochemiczne<sup>(82)</sup>, jednak do tej pory nie udowodniono jednoznacznie, że jednocześnie leczenie dietą i statyną ma pozytywny wpływ nie tylko na parametry biochemiczne, ale także na objawy psychiatryczne<sup>(83,84)</sup>, choć pojedyncze doniesienia są zachęcające<sup>(85)</sup>.

#### UPOŚLEDZENIE UMYSŁOWE ZWIĄZANE Z ŁAMLIWOŚCIĄ CHROMOSOMU X (ZESPÓŁ ŁAMLIWEGO/KRUCHEGO CHROMOSOMU X, MIM 300624)

Część objawów chorobowych została po raz pierwszy opisana w 1943 roku przez J. Purdona Martina i Julię Bell<sup>(86)</sup>, jednak dopiero w 1981 roku udowodniono, że opisana rodzina cierpiała z powodu zespołu łamliwego chromosomu X<sup>(87)</sup>, w związku z czym od tego czasu eponim *zespół Martina-Bell* jest często używany w literaturze anglojęzycznej dla opisu chorych mężczyzn. Dopiero 26 lat po opisie Martina i Bell Lubs stwierdził obecność „niezwykłego chromosomu X” (*unusual chromosome X, marker chromosome X*) u członków rodziny z upośledzeniem umysłowym dziedziczonym recesywnie i związanym z chromosomem X oraz ustalił, że miejsce to znajduje się

w dystalnej części dużego ramienia chromosomu X<sup>(88)</sup>. W 1984 roku Lubs i wsp.<sup>(89)</sup> uzupełnili opis kliniczny badanej rodziny o obecność nieprawidłowego kształtu uszu (stwierdzone u ponad 70% chorych, czasami określane jako uszy nietoperza<sup>(90)</sup>) oraz nieproporcjonalnie dużych jąder (makroorchidyzm dotyczy około 70% chorych<sup>(91)</sup>). Dodatkowo stwierdza się pociągłą twarz (70% przypadków), podniebienie gotyckie (52%), nadmierną ruchomość w stawach dłoni (67%), dwa stawy międzypaliczkowe w kciuku (53%), zgrubienia w obrębie dłoni (29%), płaskostopie (71%), szmer sercowy (18%)<sup>(91)</sup>. Bardziej szczegółowych danych na temat fenotypu dostarcza badanie przeprowadzone przez Lachiewicza<sup>(92)</sup>, który dodatkowo wyodrębnił cechy obecne u ponad 80% chorych chłopców. Ich kombinacja może naprowadzać na właściwą diagnozę kliniczną. Warto zwrócić uwagę na fakt pojawiania się makroorchidyzmu dopiero po okresie dojrzewania płciowego, choć już przed dojrzewaniem płciowym stwierdza się powiększenie jąder w stosunku do jąder rówieśników<sup>(93)</sup>. U około 10–20% chorych występują napady padaczkowe<sup>(91,92)</sup>.

Zespół łamliwego chromosomu X jest jedną z najczęstszych przyczyn upośledzenia umysłowego, drugą w kolejności po zespole Downa<sup>(94)</sup>. Chorobowość oceniania jest na 1:4000<sup>(95)</sup> – 1:9000<sup>(96)</sup> mężczyzn. Kobiety posiadające pełną mutację również mogą ujawniać objawy choroby, jednak fenotyp w ich przypadku zależy od stopnia inaktywacji prawidłowej kopii genu na chromosomie X<sup>(97)</sup>. Dane pochodzące z terenu Polski wskazują, że u mniej niż 3% upośledzonych umysłowo mężczyzn stwierdza się zespół łamliwego chromosomu X, a ogólna chorobowość dla mężczyzn wynosi 0,2–0,4 na 1000 osób<sup>(98)</sup>. Podobny odsetek mutacji w grupie upośledzonych chłopców stwierdzono w Estonii, natomiast chorobowość wśród chłopców ogólnej populacji oceniono na 1:14 000; co ciekawe, u prawie 30% chorych była stwierdzana padaczka<sup>(99)</sup>. W grupie osób z rozpoznaną ataksją mózdkową, w której wykluczono SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17 i DRPLA, stwierdzono obecność tzw. premutacji w obrębie genu *FMRI* jedynie u pojedynczych chorych<sup>(100)</sup>.

Diagnostyka zespołu łamliwego chromosomu X stała się praktycznie dostępna po doniesieniu Sutherlanda<sup>(101)</sup>, który dowiódł, że miejsca łamliwe chromosomów ujawniają się przy hodowli limfocytów na podłożach ubogich w kwas foliowy lub tyminę, co między innymi dotyczyło Xq. Ustalenie dokładnego *locus* związanego z zespołem zajęło jeszcze kilka lat. W 1991 roku ustalono<sup>(102–104)</sup>, że występuje niestabilność w rejonie Xq27.3, która wywołana jest zwiększeniem się ilości trójek nukleotydowych CGG. Był to pierwszy opis tzw. mutacji dynamicznej, w przypadku której może dochodzić do zwiększania się ilości powtórzeń z pokolenia na pokolenie. Do mutacji dochodzi w rejonie 5', nieulegającym translacji fragmentcie genu *FMRI* (*fragile X mental retardation 1*), który liczy sobie 38kpz i zawiera 17 eksonów<sup>(105,106)</sup>. Mutacja prowadzi do

niewłaściwej metylacji promotora i braku ekspresji białka FMRP u mężczyzn z pełną mutacją<sup>(107)</sup>. U zdrowych osób stwierdzono genotyp liczący od 6 do 55 powtórzeń, najczęściej 30<sup>(105)</sup>, za pełny efekt fenotypowy u mężczyzn odpowiada nagromadzenie ponad 200 powtórzeń. Gen zawierający od 52 do 200 tripletów CGG uważa się za tzw. premutację<sup>(105)</sup> i stwierdza się jego obecność u osób, które nie wykazują cech zespołu łamliwego chromosomu X, a jedynie przekazują go dalszym pokoleniom. Mężczyźni posiadający premutację należą do grupy ryzyka (OR-13), u których może wystąpić tzw. zespół drżenia/ataksja związana z łamliwością chromosomu X – stwierdza się go u 30% nosicieli po 50. roku życia i u 50% nosicieli po 70. roku życia<sup>(108,109)</sup>. Premutacja jest również uważana za „niestabilną” i może dochodzić do zwiększania się liczby tripletów w następnych pokoleniach, czego dodatkowym ryzykiem jest ilość już istniejących powtórzeń<sup>(105)</sup>.

FMRP jest białkiem cytoplazmatycznym wiążącym RNA i ulegającym znaczącej ekspresji w neuronach<sup>(107)</sup> i w mniejszym stopniu komórkach glejowych, głównie w okresie rozwoju mózgu<sup>(107,110)</sup>. Białko to wiąże się z około 4% mRNA ulegającemu ekspresji w ssaczych mózgach<sup>(111)</sup>. Obecność eksonu 14 decyduje o obecności w strukturach komórkowych FMRP, które może być obecne w jądrze komórkowym i/lub w cytoplazmie<sup>(112,113)</sup>. Natomiast w neuronie występuje głównie w przedziale somatodendrytycznym<sup>(114-116)</sup> w postaci związanej zarówno z dużymi polirybosomalnymi kompleksami<sup>(116-119)</sup>, jak i mniejszymi kompleksami mRNA – rybonukleoproteinami oraz tzw. „granulkami RNA”, które są kompleksami rybosomów, białek wiążących RNA i RNA<sup>(120,121)</sup>. Wykazano, że różne mRNA dla podjednostek jonotropowego receptora dla kwasu glutaminowego (GABA) również są regulowane przez to białko<sup>(122,123)</sup>, czym można prawdopodobnie wytłumaczyć występowanie padaczki u części chorych. U chorych z zespołem łamliwego chromosomu X stwierdzono zmienioną morfologię kolaterali dendrytów (*dendritic spines*), co obecnie tłumaczy się tzw. „teorią mGluR”, czyli teorią metabotropowego receptora dla glutaminianu, od którego zależna jest, między innymi, plastyczność mózgu<sup>(111,124)</sup>. Dało to podstawy do opracowania leków (antagonistów mGluR5, np. fenobam, AFQ056), które można było zastosować w leczeniu tego zespołu. Pierwsze doniesienia są jednak niezachęcające<sup>(125)</sup>.

Niezmiernie ciekawą obserwacją jest połączenie szlaku przekazywania sygnału mTOR (zaburzonego w przypadku stwardnienia guzowatego) i fosforylacji białka FMRP<sup>(126)</sup>, co łączy na poziomie molekularnym obie te jednostki, w których spektrum występuje upośledzenie umysłowe i padaczka.

### DYSTROFIA MIĘŚNIOWA TYPU DUCHENNE’A (MIM 310200)

Omawiana dystrofia została opisana niezależnie przez Mayrona w Anglii oraz przez Duchenne’a we Francji.

Jest to najczęstsza postać dystrofii mięśniowej. Dziedziczenie następuje recesywnie, w sposób sprzężony z chromosomem X<sup>(127)</sup>. Częstość ocenia się na 21 przypadków na 100 000 nowo narodzonych chłopców, a postaci rodzinne stanowią około 40%<sup>(128)</sup>. W 1986 roku zidentyfikowano *locus*, w którym mutacje, głównie delecje, prowadzą do dystrofii mięśniowej typu Duchenne’a (DMD) i wariantu allelicznego – dystrofii typu Beckera (BDM)<sup>(129)</sup>. Rok później ustalono, że mutacje dotyczą genu *DMD*, który koduje dystrofinę (Dp427)<sup>(130)</sup>. W przebiegu tej dystrofii, oprócz klasycznej prezentacji klinicznej, u około 30% chłopców<sup>(131)</sup> stwierdza się upośledzenie umysłowe, które nie zależy od warunków socjoekonomicznych, edukacji, stopnia niepełnosprawności, a także czasu trwania choroby<sup>(127)</sup>. Związek dystrofii z upośledzeniem umysłowym można wyjaśnić ekspresją krótszych form dystrofiny: Dp140 i Dp71 w OUN<sup>(131,132)</sup>. Wykazano na modelu zwierzęcym, że Dp71 współdziała z elementami tworzącymi synapsy glutaminergiczne, czym można potencjalnie wyjaśnić wpływ mutacji w genie *DMD* na funkcje poznawcze<sup>(132)</sup>. Badania przeprowadzone wśród chorych na DMD i BMD wykazały, że osoby, u których nie stwierdzano ekspresji Dp71, mają zdecydowanie niższe IQ w porównaniu z grupą, u których ta ekspresja jest obecna<sup>(131)</sup>.

### PODSUMOWANIE

Niezależnie od częstości występowania chorób, którym towarzyszy niepełnosprawność intelektualna (NI), zastosowanie odpowiedniej diagnostyki służącej do ich rozpoznania jest bardzo ważne. W niektórych przypadkach wczesne rozpoznanie może wpływać na stopień upośledzenia rozwoju umysłowego i fizycznego, ale również poznanie przyczyn niepełnosprawności intelektualnej.

W rozpoznaniu przyczyn NI konieczne i bardzo pomocne jest przeprowadzenie nie tylko wielu konsultacji specjalistycznych, ale także wykonanie szeregu badań pomocniczych. Umożliwiają one niejednokrotnie wykrycie objawów stanowiących kryteria rozpoznania choroby, której towarzyszy NI. W procesie diagnostycznym NI istotne jest również zbadanie rodziców dziecka, którzy mogą mieć poronną postać podejrzanego schorzenia. Pomimo stosowanych różnych metod diagnostycznych w wielu przypadkach nie udaje się określić jednoznacznie przyczyny wystąpienia NI.

Pełniejsza i jak najbardziej szczegółowa wiedza o zaburzeniach genetycznych jako przyczynie NI uświadamia istnienie możliwości rozwojowych tych osób. Nie ulega wątpliwości, że potrzebne są kolejne badania, które pozwolą na pełniejsze diagnozowanie genetycznych przyczyn różnych typów upośledzenia umysłowego, a co za tym idzie pomoc osobom nim dotkniętym.



PIŚMIENNICTWO:  
 BIBLIOGRAPHY:

1. Prather P., de Vries P.J.: Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 666–674.
2. Jozwiak S., Goodman M., Lamm S.H.: Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 379–384.
3. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H.: Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J. Child Neurol.* 1998; 13: 624–628.
4. Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero S. i wsp.: Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 2004; 30: 102–106.
5. Jozwiak S., Schwartz R.A., Janniger C.K. i wsp.: Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37: 911–917.
6. van Slechtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. i wsp.: Identification of the tuberous sclerosis gene *TSC1* on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805–808.
7. Tapon N., Ito N., Dickson B.J. i wsp.: The *Drosophila* tuberous sclerosis complex gene homologs restrict cell growth and cell proliferation. *Cell* 2001; 105: 345–355.
8. Nellist M., Brook-Carter P.T., Connor J.M. i wsp.: Identification of markers flanking the tuberous sclerosis locus on chromosome 9 (*TSC1*). *J. Med. Genet.* 1993; 30: 224–227.
9. Sherr C.J.: Principles of tumor suppression. *Cell* 2004; 116: 235–246.
10. Garami A., Zwartkruis F.J., Nobukuni T. i wsp.: Insulin activation of Rheb, a mediator of mTOR/S6K/4E-BP signaling, is inhibited by TSC1 and 2. *Mol. Cell* 2003; 11: 1457–1466.
11. Roach E.S., Sparagana S.P.: Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19: 643–649.
12. O'Callaghan F.J.: Tuberous sclerosis. *BMJ* 1999; 318: 1019–1020.
13. Tee A.R., Manning B.D., Roux P.P. i wsp.: Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr. Biol.* 2003; 13: 1259–1268.
14. Abraham R.T.: Identification of TOR signaling complexes: more TORC for the cell growth engine. *Cell* 2002; 111: 9–12.
15. Inoki K., Zhu T., Guan K.L.: TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell* 2003; 115: 577–590.
16. O'Callaghan F.J., Shiell A.W., Osborne J.P., Martyn C.N.: Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998; 351: 1490.
17. Józwiak S., Kotulska K.: Stwardnienie guzowate – zmiany skórne i narządowe. *Neurologia – Magazyn Neurologów*, NR, 2 maja 2005 r. (płyta CD).
18. Gold A.P.: Stwardnienie guzowate. W: Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Urban & Partner, Wrocław 2004: 596–601.
19. Carsillo T., Astrinidis A., Henske E.P.: Mutations in the tuberous sclerosis complex gene *TSC2* are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 6085–6090.
20. Herry I., Neukirch C., Debray M.P. i wsp.: Dramatic effect of sirolimus on renal angiomyolipomas in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Intern. Med.* 2007; 18: 76–77.
21. Franz D.N., Leonard J., Tudor C. i wsp.: Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 490–498.
22. Ehniger D., Silva A.J.: Rapamycin for treating Tuberous sclerosis and Autism spectrum disorders. *Trends Mol. Med.* 2010; 17: 78–87.
23. Rett A.: [On a unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood]. *Wien. Med. Wochenschr.* 1966; 116: 723–726.
24. Rett A.: Über ein eigenartiges himatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie im Kindesalter. *Wien. Med. Wochenschr.* 1966; 116: 723–726.
25. Hagberg B., Aicardi J., Dias K., Ramos O.: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 471–479.
26. Boltshauser E., Künzle C.: Prevalence of Rett syndrome in Switzerland. *Helv. Paediatr. Acta* 1987; 42: 407–411.
27. Skjeldal O.H., von Tetzchner S., Aspelund F. i wsp.: Rett syndrome: geographic variation in prevalence in Norway. *Brain Dev.* 1997; 19: 258–261.
28. Laurvick C.L., de Klerk N., Bower C. i wsp.: Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J. Pediatr.* 2006; 148: 347–352.
29. Guideri F., Acampa M., Hayek G. i wsp.: Reduced heart rate variability in patients affected with Rett syndrome. A possible explanation for sudden death. *Neuropediatrics* 1999; 30: 146–148.
30. Laurvick C.L., Msall M.E., Silburn S. i wsp.: Physical and mental health of mothers caring for a child with Rett syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: e1152–e1164.
31. Lee S.S., Wan M., Franke U.: Spectrum of MECP2 mutations in Rett syndrome. *Brain Dev.* 2001; 23 suppl. 1: S138–S143.
32. Percy A.K., Neul J.L., Glaze D.G. i wsp.: Rett syndrome diagnostic criteria: lessons from the Natural History Study. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 591–595.
33. Amir R.E., Van den Veyver I.B., Wan M. i wsp.: Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2*, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.* 1999; 23: 185–188.
34. Sirianni N., Naidu S., Pereira J. i wsp.: Rett syndrome: confirmation of X-linked dominant inheritance, and localization of the gene to Xq28. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63: 1552–1558.
35. Scala E., Ariani F., Mari F. i wsp.: CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 103–107.
36. Hanefeld F.: The clinical pattern of the Rett syndrome. *Brain Dev.* 1985; 7: 320–325.
37. Mari F., Azimonti S., Bertani I. i wsp.: CDKL5 belongs to the same molecular pathway of MeCP2 and it is responsible for the early-onset seizure variant of Rett syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14: 1935–1946.
38. Ariani F., Hayek G., Rondinella D. i wsp.: *FOXG1* is responsible for the congenital variant of Rett syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83: 89–93.
39. Papa F.T., Mencarelli M.A., Caselli R. i wsp.: A 3 Mb deletion in 14q12 causes severe mental retardation, mild facial dysmorphisms and Rett-like features. *Am. J. Med. Genet. A* 2008; 146A: 1994–1998.
40. Jian L., Nagarajan L., de Klerk N. i wsp.: Predictors of seizure onset in Rett syndrome. *J. Pediatr.* 2006; 149: 542–547.
41. Pintaudi M., Calevo M.G., Vignoli A. i wsp.: Epilepsy in Rett syndrome: clinical and genetic features. *Epilepsy Behav.* 2010; 19: 296–300.
42. Huppke P., Köhler K., Brockmann K. i wsp.: Treatment of epilepsy in Rett syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2007; 11: 10–16.
43. Angelman H.: 'Puppet' children. A report on three cases. *Dev. Med. Child Neurol.* 1965; 7: 681–688.
44. Hart H.: 'Puppet' children. A report on three cases (1965). *Dev. Med. Child Neurol.* 2008; 50: 564.
45. [http://www.angelman.org/\\_angelman/assets/File/facts%20about%20as%202009%203-19-10.pdf](http://www.angelman.org/_angelman/assets/File/facts%20about%20as%202009%203-19-10.pdf).
46. Bower B.D., Jeavons P.M.: The "happy puppet" syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1967; 42: 298–302.
47. Williams C.A., Angelman H., Clayton-Smith J. i wsp.: Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. Angelman Syndrome Foundation. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 56: 237–238.
48. American Society of Human Genetics, American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee: Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. *Am. J. Hum. Genet.* 1996; 58: 1085–1088.
49. Petersen M.B., Brøndum-Nielsen K., Hansen L.K., Wulff K.: Clinical, cytogenetic, and molecular diagnosis of Angelman

- syndrome: estimated prevalence rate in a Danish county. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 60: 261–262.
50. Clayton-Smith J.: On the prevalence of Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 59: 403–404.
  51. Buckley R.H., Dinno N., Weber P.: Angelman syndrome: are the estimates too low? *Am. J. Med. Genet.* 1998; 80: 385–390.
  52. Kyllerman M.: On the prevalence of Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1995; 59: 405; author reply 403–404.
  53. Buiting K.: Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2010; 154C: 365–376.
  54. Cali F., Ragalmuto A., Chiavetta V. i wsp.: Novel deletion of the E3A ubiquitin protein ligase gene detected by multiplex ligation-dependent probe amplification in a patient with Angelman syndrome. *Exp. Mol. Med.* 2010; 42: 842–848.
  55. Michelson M., Eden A., Vinkler C. i wsp.: Familial partial trisomy 15q11–13 presenting as intractable epilepsy in the child and schizophrenia in the mother. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011; 15: 230–233.
  56. Dindot S.V., Antalffy B.A., Bhattacharjee M.B. i wsp.: The Angelman syndrome ubiquitin ligase localizes to the synapse and nucleus, and maternal deficiency results in abnormal dendritic spine morphology. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17: 111–118.
  57. Yamasaki K., Joh K., Ohta T. i wsp.: Neurons but not glial cells show reciprocal imprinting of sense and antisense transcripts of Ube3a. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12: 837–847.
  58. Weeber E.J., Jiang Y.H., Elgersma Y. i wsp.: Derangements of hippocampal calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in a mouse model for Angelman mental retardation syndrome. *J. Neurosci.* 2003; 23: 2634–2644.
  59. Moncla A., Malzac P., Voelckel M.A. i wsp.: Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur. J. Hum. Genet.* 1999; 7: 131–139.
  60. Prader A., Labhart A., Willi H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myotoniertigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1956; 6: 1260–1261.
  61. Szczepański Z., Gruszczynski J.: Przypadek Pradera-Williego u 11-letniej dziewczynki. *Wiad. Lek.* 1969; 22: 1601–1604.
  62. Whittington J.E., Holland A.J., Webb T. i wsp.: Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J. Med. Genet.* 2001; 38: 792–798.
  63. Goldstone A.P., Holland A.J., Hauffa B.P. i wsp.: Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 4183–4197.
  64. Molinas C., Cazals L., Diene G. i wsp.: French database of children and adolescents with Prader-Willi syndrome. *BMC Med. Genet.* 2008; 9: 89.
  65. Midro A.T., Olchowik B., Lebedzińska A., Midro H.: Wiedzieć więcej o zespole Pradera-Williego. *Diagnostyka. Psychiatr. Pol.* 2009; 43: 135–149.
  66. Einfeld S.L., Kavanagh S.J., Smith A. i wsp.: Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Ment. Retard.* 2006; 111: 193–198.
  67. Smith D.W., Lemli L., Opitz J.M.: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *J. Pediatr.* 1964; 64: 210–217.
  68. Porter F.D.: Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008; 16: 535–541.
  69. Jezela-Stanek A., Ciara E., Malunowicz E.M. i wsp.: Mild Smith-Lemli-Opitz syndrome: further delineation of 5 Polish cases and review of the literature. *Eur. J. Med. Genet.* 2008; 51: 124–140.
  70. Nowaczyk M.J., Zeesman S., Wayne J.S., Douketis J.D.: Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Canada: results of three-year population surveillance. *J. Pediatr.* 2004; 145: 530–535.
  71. Bzdúch V., Behúlová D., Škodová J.: Incidence of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Slovakia. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 90: 260.
  72. Ciara E., Nowaczyk M.J., Witsch-Baumgartner M. i wsp.: *DHCR7* mutations and genotype-phenotype correlation in 37 Polish patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Clin. Genet.* 2004; 66: 517–524.
  73. Irons M., Elias E.R., Salen G. i wsp.: Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993; 341: 1414.
  74. Moebius F.F., Fitzky B.U., Lee J.N. i wsp.: Molecular cloning and expression of the human delta7-sterol reductase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 1899–1902.
  75. Fitzky B.U., Witsch-Baumgartner M., Erdel M. i wsp.: Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 8181–8186.
  76. Koide T., Hayata T., Cho K.W.: Negative regulation of Hedgehog signaling by the cholesterologenic enzyme 7-dehydrocholesterol reductase. *Development* 2006; 133: 2395–2405.
  77. Witsch-Baumgartner M., Fitzky B.U., Ogorelkova M. i wsp.: Mutational spectrum in the Delta7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 402–412.
  78. Irons M., Elias E.R., Abuelo D. i wsp.: Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome: results of a multicenter trial. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 68: 311–314.
  79. Elias E.R., Irons M.B., Hurley A.D. i wsp.: Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am. J. Med. Genet.* 1997; 68: 305–310.
  80. Sikora D.M., Ruggiero M., Petit-Kekel K. i wsp.: Cholesterol supplementation does not improve developmental progress in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J. Pediatr.* 2004; 144: 783–791.
  81. Jira P.E., Wevers R.A., de Jong J. i wsp.: Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J. Lipid Res.* 2000; 41: 1339–1346.
  82. Correa-Cerro L.S., Wassif C.A., Kratz L. i wsp.: Development and characterization of a hypomorphic Smith-Lemli-Opitz syndrome mouse model and efficacy of simvastatin therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15: 839–851.
  83. Chan Y.M., Merckens L.S., Connor W.E. i wsp.: Effects of dietary cholesterol and simvastatin on cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr. Res.* 2009; 65: 681–685.
  84. Haas D., Garbade S.F., Vohwinkel C. i wsp.: Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J. Inher. Metab. Dis.* 2007; 30: 375–387.
  85. Szabó G.P., Oláh A.V., Kozak L. i wsp.: A patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome: novel mutation of the *DHCR7* gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplement. *Eur. J. Pediatr.* 2010; 169: 121–123.
  86. Martin J.P., Bell J.: A pedigree of mental defect showing sex-linkage. *J. Neurol. Psychiatry* 1943; 6: 145–157.
  87. Richards B.W., Sylvester P.E., Brooker C.: Fragile X-linked mental retardation: the Martin-Bell syndrome. *J. Ment. Defic. Res.* 1981; 25: 253–256.
  88. Lubs H.A.: A marker X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.* 1969; 21: 231–244.
  89. Lubs H.A., Watson M., Breg R. i wsp.: Restudy of the original marker X family. *Am. J. Med. Genet.* 1984; 17: 133–144.
  90. Proops R., Webb T.: The 'fragile' X chromosome in the Martin-Bell-Renpenning syndrome and in males with other forms of familial mental retardation. *J. Med. Genet.* 1981; 18: 366–373.
  91. de Vries B.B., Halley D.J., Oostra B.A. i wsp.: The fragile X syndrome. *J. Med. Genet.* 1998; 35: 579–589.
  92. Lachiewicz A.M., Dawson D.V., Spiridigliozzi G.A.: Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males. *Am. J. Med. Genet.* 2000; 92: 229–236.

93. Lachiewicz A.M., Dawson D.V.: Do young boys with fragile X syndrome have macroorchidism? *Pediatrics* 1994; 93: 992–995.
94. Rousseau F., Rouillard P., Morel M.L. i wsp.: Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the *FMR1* gene – and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1995; 57: 1006–1018.
95. Turner G., Webb T., Wake S. i wsp.: Prevalence of fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 196–197.
96. Crawford D.C., Acuña J.M., Sherman S.L.: *FMR1* and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet. Med.* 2001; 3: 359–371.
97. Willemssen R., Olmer R., De Diego Otero Y., Oostra B.A.: Twin sisters, monozygotic with the fragile X mutation, but with a different phenotype. *J. Med. Genet.* 2000; 37: 603–604.
98. Mazurczak T., Bocian E., Milewski M. i wsp.: Frequency of Fra X syndrome among institutionalized mentally retarded males in Poland. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 184–186.
99. Puusepp H., Kahre T., Sibul H. i wsp.: Prevalence of the fragile X syndrome among Estonian mentally retarded and the entire children's population. *J. Child Neurol.* 2008; 23: 1400–1405.
100. Rajkiewicz M., Sutek-Piatkowska A., Krysa W. i wsp.: Screening for premutation in the *FMR1* gene in male patients suspected of spinocerebellar ataxia. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2008; 42: 497–504.
101. Sutherland G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes I. Factors affecting expression in lymphocyte culture. *Am. J. Hum. Genet.* 1979; 31: 125–135.
102. Yu S., Pritchard M., Kremer E. i wsp.: Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991; 252: 1179–8111.
103. Oberle I., Rousseau F., Heitz D. i wsp.: Instability of a 550-base pair DNA segment and abnormal methylation in fragile X syndrome. *Science* 1991; 252: 1097–1102.
104. Verkerk A.J., Pieretti M., Sutcliffe J.S. i wsp.: Identification of a gene (*FMR-1*) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905–914.
105. Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizzuti A. i wsp.: Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047–1058.
106. Eichler E.E., Richards S., Gibbs R.A., Nelson D.L.: Fine structure of the human *FMR1* gene. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 1147–1153.
107. Devys D., Lutz Y., Rouyer N. i wsp.: The *FMR-1* protein is cytoplasmic, most abundant in neurons and appears normal in carriers of a fragile X premutation. *Nat. Genet.* 1993; 4: 335–340.
108. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M. i wsp.: Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 72: 869–878.
109. Jacquemont S., Hagerman R.J., Leehey M.A. i wsp.: Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460–469.
110. Pacey L.K., Doering L.C.: Developmental expression of *FMRP* in the astrocyte lineage: implications for fragile X syndrome. *Glia* 2007; 55: 1601–1609.
111. Bassell G.J., Warren S.T.: Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron* 2008; 60: 201–214.
112. Eberhart D.E., Malter H.E., Feng Y., Warren S.T.: The fragile X mental retardation protein is a ribonucleoprotein containing both nuclear localization and nuclear export signals. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 1083–1091.
113. Sittler A., Devys D., Weber C., Mandel J.L.: Alternative splicing of exon 14 determines nuclear or cytoplasmic localisation of *fmr1* protein isoforms. *Hum. Mol. Genet.* 1996; 5: 95–102.
114. Bakker C.E., de Diego Otero Y., Bontekoe C. i wsp.: Immunocytochemical and biochemical characterization of *FMRP*, *FXR1P*, and *FXR2P* in the mouse. *Exp. Cell Res.* 2000; 258: 162–170.
115. Weiler I.J., Irwin S.A., Klintsova A.Y. i wsp.: Fragile X mental retardation protein is translated near synapses in response to neurotransmitter activation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997; 94: 5395–5400.
116. Feng Y., Gutekunst C.A., Eberhart D.E. i wsp.: Fragile X mental retardation protein: nucleocytoplasmic shuttling and association with somatodendritic ribosomes. *J. Neurosci.* 1997; 17: 1539–1547.
117. Ceman S., Brown V., Warren S.T.: Isolation of an *FMRP*-associated messenger ribonucleoprotein particle and identification of nucleolin and the fragile X-related proteins as components of the complex. *Mol. Cell. Biol.* 1999; 19: 7925–7932.
118. Feng Y., Absher D., Eberhart D.E. i wsp.: *FMRP* associates with polyribosomes as an mRNP, and the I304N mutation of severe fragile X syndrome abolishes this association. *Mol. Cell* 1997; 1: 109–118.
119. Willemssen R., Bontekoe C., Tamanini F. i wsp.: Association of *FMRP* with ribosomal precursor particles in the nucleolus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 225: 27–33.
120. Wang H., Dichtenberg J.B., Ku L. i wsp.: Dynamic association of the fragile X mental retardation protein as a messenger ribonucleoprotein between microtubules and polyribosomes. *Mol. Biol. Cell* 2008; 19: 105–114.
121. Antar L.N., Dichtenberg J.B., Plociniak M. i wsp.: Localization of *FMRP*-associated mRNA granules and requirement of microtubules for activity-dependent trafficking in hippocampal neurons. *Genes Brain Behav.* 2005; 4: 350–359.
122. Gantois I., Vandesompele J., Speleman F. i wsp.: Expression profiling suggests underexpression of the  $GABA_A$  receptor subunit  $\delta$  in the fragile X knockout mouse model. *Neurobiol. Dis.* 2006; 21: 346–357.
123. D'Hulst C., De Geest N., Reeve S.P. i wsp.: Decreased expression of the  $GABA_A$  receptor in fragile X syndrome. *Brain Res.* 2006; 1121: 238–245.
124. Bassell G.J., Gross C.: Reducing glutamate signaling pays off in fragile X. *Nat. Med.* 2008; 14: 249–250.
125. Jacquemont S., Curie A., des Portes V. i wsp.: Epigenetic modification of the *FMR1* gene in fragile X syndrome is associated with differential response to the mGluR5 antagonist AFQ056. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 64ra1.
126. Narayanan U., Nalavadi V., Nakamoto M. i wsp.: S6K1 phosphorylates and regulates fragile X mental retardation protein (*FMRP*) with the neuronal protein synthesis-dependent mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling cascade. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 18478–18482.
127. Hausmanowa-Petrusewicz I.: *Dystrofinopatie*. W: Hausmanowa-Petrusewicz I. (red.): *Choroby nerowowo-mięśniowe*. Czelej, Lublin 2005: 35–54.
128. Nigro G., Comi L.L., Limongelli F.M. i wsp.: Prospective study of X-linked progressive muscular dystrophy in Campania. *Muscle Nerve* 1983; 6: 253–262.
129. Kunkel L.M., Hejtmančík J.F., Caskey C.T. i wsp.: Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature* 1986; 322: 73–77.
130. Hoffman E.P., Brown R.H. Jr, Kunkel L.M.: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–928.
131. Daoud F., Angeard N., Demerre B. i wsp.: Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18: 3779–3794.
132. Daoud F., Candelario-Martínez A., Billard J.M. i wsp.: Role of mental retardation-associated dystrophin-gene product Dp71 in excitatory synapse organization, synaptic plasticity and behavioral functions. *PLoS One* 2008; 4: e6574.