Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program:

Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor:

Speciální biologicko-chemické obory

Aneta Frajbišová

Genetické faktory ovlivňující charakteristické faciální rysy u osob s psychickými poruchami

Genetic factors influencing the characteristic facial features of people with psychical disorders

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Roman Šolc, Ph.D.

Praha, 2023

Poděkování:
Tímto bych ráda poděkovala svému školiteli RNDr. Romanu Šolcovi, Ph.D., za trpělivost, vstřícnost a podporu při psaní této práce. Dále chci poděkovat svým blízkým za jejich velkou podporu.

Prohlášení:
Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně na základě uvedené literatury a konzultací se svým školitelem. Rovněž prohlašuji, že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje. Tato práce ani její podstatná část nebyly předloženy pro získání stejného či jiného akademického titulu.

V Praze dne 31. července 2023 Podpis

Abstrakt

Faciální část hlavy embrya je tvořena společně s mozkem ze stejných prekurzorů. Obličej je tvořen z buněk neurální lišty, které vznikají z neuroepitelu. Jakmile tedy dojde k narušení časného vývoje mozku, projeví se to ve tváři. Neuroepitel indukuje expresi mnoha důležitých genetických faktorů pro vznik obličeje, např. gen *PAX3, Dsl-1, HMGN1*. Na vzezření obličeje má však vliv i prostředí, konkrétně životospráva či způsob dýchání.

Osoby se syndromatickými psychickými poruchami mají dobře známou a prozkoumanou faciální morfologii, kdežto osoby s nesyndromatickými psychickými poruchami, např. se schizofrenií, ASD, OCD či bipolární poruchou, jsou stále objektem mnoha studií.

Genetické faktory ovlivňující faciální dysmorfii jsou často geny, které mají hlavní úlohu v centrální nervové soustavě či nepřímo ovlivňují skrze signalizační dráhy jiné geny známé pro vývoj faciální části hlavy, např. *Fgf*-geny. Tato práce si klade za cíl určit tyto genetické faktory.

Klíčová slova: obličejové rysy, genetické faktory, schizofrenie, ASD, OCD, bipolární porucha, *NRXN1, CACNA2D2, CACNA2D3, RBFOX1, OPCML, SCN2A, CHD8, MeCP2, CNTNAP2, SCUBE1, GRIA3, RORβ.*

Abstract

The facial part of the head of the embryo is formed alongside with the brain from the same precursors. The face is formed from the neural crest cells, which arise from the neuroepithelium. This means that if there is some kind of disruption in the early development of the brain, it will be shown in the face. The neuroepithelium induces the expression of many important genetic factors for the formation of the face. For example *PAX3, Dsl-1, HMGN1*. However, environmental factors also have an impact on the final look of the face. The environmental factors are for example diet or the way of breathing.

Persons with the syndromatic psychic disorders have well known and researched facial morphology compared to persons with asyndromatic psychic disorders such as schizophrenia, ASD, OCD and bipolar disorder, which are still the object of many studies.

Genetic factors that have an impact on facial dysmorphology, are usually genes that have their main role in the central nervous system or they indirectly impact through signalling pathways on other genes, which are known to have an impact on the face such as *Fgf* genes. The goal of this thesis is to determine these genetic factors.

Key words: facial features, genetics factors, schizophrenia, ASD, OCD, bipolar disorder, *NRXN1, CACNA2D2, CACNA2D3, RBFOX1, OPCML, SCN2A, CHD8, MeCP2, CNTNAP2, SCUBE1, GRIA3, RORβ.*

Seznam použitých zkratek

AMPA	kyselina alfa-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionová	alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
APC	adenomatózní polypózní coli	adenomatous polyposis coli
ASD	porucha autistického spektra	autism spectrum disorder
Bcl-2	lymfomatický protein B buněk 2	B cell lymphoma protein-2
BDNF	derivovaný neutrofický faktor mozku	Brain-derived neutrophic factor)
BMP	kostní morfogenetický protein	bone morphogenetic protein
CACNA2D2	pomocná podjednotka alpha2delta vápníkového kanálu 2	calcium channel auxiliary subunit alpha2delta 2
CACNA2D3	pomocná podjednotka alpha2delta 3 napěťově řízeného vápníkového kanálu	voltage gated calcium channel auxiliary subunit alpha2delta 3
Caspr2	protein asociovaný s kontaktinem 2	contactin associated protein 2
CHD8	chromodoména helikázového DNA-vazebného proteinu 8	chromodomain helicase DNA-binding protein 8
CK1	kináza kaseinu 1	casein kinase 1
CNTNAP2	protein asociovaný s kontaktinem 2	contactin-associated protein-like 2
CNVs	variability v počtu kopií	copy number variations
CREB	protein vázající element reagující na cAMP	cAMP-response element binding protein
CUB	doplňující se subkomponenty C1r/C1s, Uefg, kostní morfogenetický protein 1	complement subcomponents C1r/C1s, Uefg, bone morphogenetic protein-1
Dsl-1	dorsalin 1	dorsaline 1
DVL	disheveled	disheveled
EGF	epidermální růstový faktor	epidermal growth factor
Eph	efrin	ephrin

Fgf	fibroblastický růstový faktor	fibroblastic growth factor
FOXD3	vidličkový box D3	forkhead box D3
FZD	frizzled	frizzled
GluA3	glutamátový ionotropní receptor AMPA typu 3	glutamate ionotropic receptor AMPA type 3
GnRH	gonadotropin uvolňující hormon	gonadotropin-releasing hormone
GPI	glykosylfosfatidylinositol	glycosylphosphatidylinositol
GRIA3	podjednotka 3 glutamátového receptoru	glutamate receptor subunit 3
GSK3β	glykogen syntáza kináza 3 beta	glycogen synthase kinase 3 beta
hESCs	lidské embryonální kmenové buňky	human embryonic stem cells
HMGN1	protein vysoce mobilní skupiny vázající nukleozom 1	high-mobility group nucleosome-binding protein 1
LRP5/6	proteiny 5/6 podobající se lipoproteinům	lipoprotein-related proteins 5/6
MeCP2	protein vázající methyl-CpG 2	methyl-CpG binding protein 2
NCC	buňky neurální lišty	neural crest cells
NL1	neurolignin 1	neurolignine 1
NLGN3	gen neurolignin 3	neurolignine gene 3
NMDA	kyselina N-methyl-d-aspartátová	N-methyl-d-aspartate acid
NRXN1	neurexin 1	neurexin 1
OCD	obsedantně-kompulzivní porucha	obsessive-compulsive diorder
OPCML	opioid-vazebný protein / adhezivní buněčná molekula	the Opioid-binding protein / cell adhesion molecule
PAX3	paired box 3	paired box 3
PSD-95	protein-95 postsynaptické hustoty	postsynaptic density protein-95

PTEN	fosfatáza homologická tenzinu	phosphatase and tensin homolog
RBFOX	RNA-vazebná Fox rodina sestřihových faktorů	RNA-binding Fox family of splicing factors
RORβ	receptor retinové kyseliny příbuzný osiřelým receptorům	retinoic acid receptor-related orphan receptors
$SCF^{\beta\text{-}TrCP}$	protein asociovaný s s-fázickou kinázou-kulin-F-box-beta-potenciálně kanonický transientní receptor 1	the S-phase kinase-associated protein-cullin-F-box-beta-transient receptor potential canonical 1
SCN2A	alfa podjednotka sodíkového napěťově řízeného kanálu 2	sodium voltage-gated channel alpha subunit 2
SCUBE	signální peptid obsahující CUB doménu a EGF doménu	signal peptide, CUB domain and EGF like domain containing
Shh	Sonic hedgehog	Sonic hedgehog
SNPs	jednonukleotidové polymorfismy	single nucleotide polymorphisms
SOX8	SRY-box transkripční faktor 8	SRY-box transcription factor 8
SOX10	SRY-box transkripční faktor 10	SRY-box transcription factor 10
TAG-1	transientně exprimovaný axonálně povrchový glykoprotein-1	Transiently expressed axonal surface glycoprotein-1
TCF/LEF	T-buněčný faktor / lymfoidní enhancerový faktor	T-cell factor/lymphoid enhancing factor
Tgfβ	transformační růstový faktor beta	transforming growth factor beta
TWIST1	kroucení podobný protein 1	twist-related protein 1
Wnt	wingless	wingless

Obsah

1 Úvod ... 1
2 Vývoj faciální části hlavy embrya ... 2
2.1 Vznik buněk neurální lišty ... 2
2.2 Genetické faktory důležité pro vznik obličeje ... 3
2.3 Environmentální faktory ovlivňující faciální rysy ... 4
3 Psychické poruchy s výraznými faciálními dysmorfiemi ... 4
3.1 Schizofrenie ... 4
3.1.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných se schizofrenií ... 5
3.1.2 Faciální dysmorfie ... 5
3.2 Porucha autistického spektra (autism spectrum disorder, ASD) ... 5
3.2.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných s ASD ... 6
3.2.2 Faciální dysmorfie ... 6
3.3 Obsedantně-kompulzivní porucha (obsessive-compulsive disorder, OCD) ... 7
3.3.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných s OCD ... 7
3.3.2 Faciální dysmorfie ... 7
3.4 Bipolární porucha ... 8
3.4.1 Klinické příznaky pacientů diagnostikovaných s bipolární poruchou ... 8
3.4.2 Faciální dysmorfie ... 8
4 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u schizofrenie ... 9
4.1 NRXN1 ... 9
4.2 CACNA2D2 a CACNA2D3 ... 10
4.3 RBFOX1 ... 11
4.4 OPCML ... 12
5 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u ASDs ... 13
5.1 SCN2A ... 13
5.2 CHD8 ... 13
5.2.1 Wnt/β-katenin signalizace ... 14
5.3 MeCP2 ... 16
5.4 CNTNAP2 ... 17
6 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u OCD ... 18
6.1 SCUBE1 ... 18
6.2 GRIA3 ... 18

7 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u bipolární poruchy 19
7.1 RORβ 19
8 Závěr 20
Použitá literatura 23

1 Úvod

V časné embryonální fázi lidského života je vývoj obličeje pevně spojen s vývojem mozku. Faciální část hlavy je tvořena z buněk neurální lišty (neural crest cells, NCC) (Hall 1999), které jsou tvořeny z neuroepitelu či také mohou být v určité míře tvořeny z epidermis (Selleck a Bronner-Seller, 1995). Právě v tomto období mohou nastat komplikace ve správném vývoji buď působením genetických faktorů, či mohou „dopomoci“ k tomuto narušení správného vývoje i environmentální faktory (např. požívání alkoholu, kouření, užívání drog či stres během těhotenství) (Dean a Murray, 2005). Jakmile dojde k nesprávnému vývoji mozkové části, v návaznosti na to dojde i k rozvoji určitých abnormalit v obličeji (Naqvi *et al.,* 2021). Což můžeme snadno pozorovat u syndromatických onemocnění, jako jsou Downův syndrom, Aspergerův syndrom, Prader-Williho syndrom apod. Nicméně od počátku 21. století až do současnosti je objektem zkoumání, zda jsou ovlivněny i faciální rysy u lidí, kteří jsou diagnostikováni s psychickými nesyndromatickými poruchami (Deutsch *et al.,* 2000; Deutsch *et al.,* 2015; Kelly *et al.,* 2005; Hennessy *et al.,* 2007; Tripi *et al.,* 2019; Wang *et al.,* 2021a; Hennessy *et al.,* 2010). V této práci se budeme zabývat zejména schizofrenií, poruchami autistického spektra (ASD, autism spectrum disorder), obsedantně-kompulzivní poruchou (OCD, obsessive-compulsive disorder) a bipolární poruchou.

Tato práce si stanovuje za cíl určit důležité genetické faktory, které ovlivňují faciální rysy u lidí s psychickými poruchami. Díky tomuto studiu genů, které ovlivňují určité obličejové rysy, může dojít k odhalení důležitých genetických faktorů vývoje obličeje, přestože poznání těchto procesů bude vyžadovat ještě dlouhé a podrobnější zkoumání v budoucnu.

2 Vývoj faciální části hlavy embrya

2.1 Vznik buněk neurální lišty

Buňky mozku a faciální části hlavy embrya mají stejné prekurzory v časném vývoji, a jsou tak navzájem propojené (Naqvi *et al.,* 2021). Faciální část hlavy (obličej) vzniká z velké části z buněk neurální lišty (neural crest cells, NCC), jež migrují během uzavírání neurální trubice a zároveň podstupují mezenchymalizaci. NCC jsou charakterizovány jako populace kmenových buněk dočasně schopných multipotence, což znamená, že se mohou přeměnit ve vícero jiných buněčných typů, a mohou se tedy stát např. buňkami kraniofaciálu, hladkého svalstva, melanocyty či periferními neurony a gliemi. Z tohoto důvodu jsou NCC mnohdy považovány, za tzv. čtvrtý zárodečný list, přestože jsou odvozeny z ektodermu (Hall, 1999). NCC a mezenchymální kmenové buňky následně spoluutváří faciální primordia, která určují vznik jednotlivých konkrétních struktur. Tento proces tvorby obličeje, včetně zmíněné migrace NCC, je výsledkem jak genetických faktorů, tak i faktorů environmentálních. Známých genetických faktorů důležitých pro faciální vývoj je celá řada, patří sem např. fibroblastický růstový faktor (fibroblastic growth factor, Fgf), transformační růstový faktor beta (transforming growth factor beta, Tgfβ), signalizační dráha Sonic hedgehog (Shh) a také wingless genová rodina (Wnt) či kostní morfogenetický protein (bone morphogenetic protein, BMP).

Při kontaktu epidermis a neurální desky vzniká neuroepitel. Z něj se poté generují NCC. Samotná epidermis je však také schopna generovat buněčný signál, který podnítí vznik neurální lišty. Z tohoto tedy vyplývá, že i pouhá epidermis hraje velmi důležitou úlohu pro vznik NCC. Zároveň neurální deska dokáže produkovat NCC pouze v určitých fázích její maturace (čím více maturovaná, tím větší schopnost produkce této buněčné populace). Neurální deska je určena mezi 4. až 6. úrovní vývoje embrya. Po tomto období jsou již neurální i epidermální tkáň plně odděleny, přesto však stále funguje induktivní efekt, takže mohou pod jeho vlivem vznikat jak buňky epidermis, tak i buňky neurální trubice či neurální lišty (Selleck a Bronner-Seller, 1995).

2.2 Genetické faktory důležité pro vznik obličeje

Již zde zmíněný neuroepitel indukuje expresi genu *PAX3* (paired box 3), který je členem homeobox genové rodiny. Protein PAX3 obsahuje tři domény: paired box, oktapeptidovou doménu a homeobox. Tento gen je důležitý pro embryonální vývoj, a právě během embryogeneze je citlivý na retinovou kyselinu, což je morfogen, který má schopnost regulace totipotence u buněk. Jestliže je *PAX3* aktivně transkribován vlivem zvýšené koncentrace retinové kyseliny, pak protein PAX3 následně nastartuje totipotenci buněk (Iturbide *et al.,* 2021). Transkript *PAX3* se nachází v dorzálním neuroepitelu před uzavřením neurální trubice. Jeho úloha spočívá v určení dorzo-ventrální polarity. Zároveň k expresi *PAX3* dochází na stejných místech, jako se nacházejí buňky neurální lišty, takže lze předpokládat, že NCC jsou schopny této exprese při tvorbě obličeje. Konkrétně dochází k expresi *PAX3* v dorzální neurální trubici, spinálních gangliích a v primordiích dolní čelisti, mozečku, thalamu a v colliculu superior (Goulding *et al*., 1991).

Dalším důležitým genetickým faktorem ve vývoji hlavové části embrya je *dorsalin-1* (*dorsaline 1, Dsl-1*), patřící do genové rodiny Tgfβ. *Dsl-1* reguluje buněčnou diferenciaci u buněk neurální trubice. Exprese tohoto genu je podmíněna signály z notochordu, pro zabránění ventrální exprese tohoto genu po uzavření neurální trubice. Protein Dsl-1 má vícero funkcí, kterými je schopen kontrolovat buněčnou diferenciaci neurální trubice, může podpořit a nastartovat diferenciaci buněk derivovaných z dorzální neurální trubice, také samotná exprese *Dsl-1* zajišťuje, že neurální trubice neodpovídá na ventralizační signalizaci z notochordu, případně může protein Dsl-1 prostřednictvím difuze ovlivnit buňky ve ventrálních oblastech neurální trubice. Právě tato interakce Dsl-1 s ventralizačními signály z ventrální střední osy může řídit následující osud buněčných populací, které vznikají podél celé dorzoventrální osy neurální trubice. Jinými slovy Dsl-1 navozuje migraci buněk neurální lišty (Basler *et al.,* 1993).

Gen *HMGN1* (protein 1 vysoce mobilní skupiny vázající nukleozom, high-mobility group nucleosome-binding protein 1) je také důležitým faktorem z hlediska vývoje kraniofaciálu, *HMGN1* kóduje nehistonový chromozomální protein Hmg-1 (či lidský HMG-14), což je všudypřítomný unikátní protein u obratlovců. Tento protein se specificky váže na nukleosom a nejspíše zajišťuje interakci mezi DNA a histonovým oktamerem, čímž stabilizuje chromatin (Bustin *et al*., 1995). Tímto je na HMGN1 pohlíženo jako na epigenetický regulátor transkripce. Na expresi *HMGN-1* jsou závislé specifické geny pro diferenciaci neurální lišty *SOX8* (SRY-box transkripční faktor 8, SRY-box transcription factor 8), *SOX10* (SRY-box transkripční

faktor 10, SRY-box trancription factor 10), *FOXD3* (Forkhead box D3) a *TWIST1*(Twist-related protein 1) (Ihewulezi *et al.,* 2021).

2.3 Environmentální faktory ovlivňující faciální rysy

Na celkové vzezření obličeje v dospělosti však nemají vliv pouze genetické faktory, ale jak již bylo řečeno dříve, vliv mají i environmentální faktory. Zářným příkladem tohoto faktoru je např. dýchání ústy či nosem. U dětí dýchajících převážně ústy bylo zjištěno, že jejich spodní část obličeje a patro jsou delší než u dětí dýchajících převážně nosem. Zároveň také jazylka se nachází v nižší pozici, než je obvyklé (Chambi-Rocha *et al.,* 2015). Dalšími takovými případy by mohly být např. podvyživení organismu, či naopak zvýšení tělesné hmotnosti nad optimum v důsledku špatné životosprávy. Určitý vliv na faciální rysy mají závislosti na různých omamných a psychotropních látkách, na alkoholu apod. (Dean a Murray, 2005).

3 Psychické poruchy s výraznými faciálními dysmorfiemi

3.1 Schizofrenie

Přesný biologický vznik tohoto onemocnění je dosud neobjasněn z důvodu mnoha faktorů, a to jak genetických, tak i environmentálních, které mohou hrát důležitou roli. Příkladem může být, že počátkem 20. století existovaly teorie, že schizofrenie má své prekurzory v žaludku (Hemmings 2004a). Později proběhly studie, kdy se zjistilo, že je vznik celiakie a vznik schizofrenie velmi úzce spjat (Hemmings a Hemmings, 1978b). Následkem toho se vyvozovalo, že onemocnění celiakie je rizikovým faktorem vzniku schizofrenie. Avšak i nyní se stále zkoumá mikrobiom pacientů diagnostikovaných se schizofrenií (Zhu *et al.,* 2020). Dalším faktorem může být např. infekce patogenem a různé komplikace během těhotenství (stres, násilí atd.) (Janoutová *et al*., 2016).

Co se týká genetických faktorů, prozatím bylo určeno kolem 108 možných lokusů, které by mohly mít určitý vliv na rozvoj a projev této nemoci (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

3.1.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných se schizofrenií

Ke klinickým projevům schizofrenie patří halucinace, depresivní nálady a také je častá paranoia či apatie (American Psychiatric Association, 2013). Tato nemoc většinou propukne u adolescentů nebo u dospělých jedinců (Global Burden of Disease, 2016).

3.1.2 Faciální dysmorfie

U pacientů s psychickou poruchou zvanou schizofrenie a také u jejich nejbližších příbuzných byla zjištěna kraniofaciální dysmorfie, která se projevuje jako určitá asymetrie ve frontonasální části hlavy a u horní čelisti (Deutsch *et al.,* 2000). Dále byla pozorována značná asymetrie v oblasti dolní čelisti (Deutsch *et al.,* 2015). Jako konkrétní příklad abnormality u obličeje pacientů trpících schizofrenií by mohla být např. vyšší oblast střední části obličeje, než je u lidí bez této poruchy (Kelly *et al.,* 2005). Faciální dysmorfie pozorované u schizofreniků v porovnání se zdravými jedinci lze sumarizovat následovně. Obličej je celkově rozšířen a zkrácen, tímto je ovlivněno rozložení tváří, očí a očních důlků, které jsou posunuty laterálně, kdežto superiorní marginální část očního důlku je posunuta více anteriorně, dále dochází k zúžení ve spodní oblasti obličeje, takže jsou zúžena i ústa a brada (Hennessy *et al.,* 2007).

3.2 Porucha autistického spektra (autism spectrum disorder, ASD)

Toto onemocnění se řadí mezi tzv. vývojové poruchy (American Psychiatric Association, 2013), a je tedy doporučován screeningový test všem dětem ve věku 18 měsíců a 24 měsíců (Hyman *et al.,* 2020). Toto onemocnění je často asociováno s různými abnormalitami v elektroencefalogramu, s projevy epilepsie a také s abnormalitami zachytitelnými magnetickou rezonancí (Rapin, 1995). Pacienti s tímto onemocněním mají určitým způsobem pozměněnou funkci mozečku, který nefunguje správně při těžších úkonech, jako jsou např. pozornost, naslouchání, a má také vliv na stavbu vět při konverzaci. Tím se tedy předpokládá, že mozeček se podílí na participaci jedince při sociální interakci (Courchesne *et al.,* 2005).

Celkem běžné je u pacientů diagnostikovaných s ASD zvětšený objem mozku, což koreluje i se značně zvětšenou hlavou v oblasti čelního laloku mozku (obr. 1). Jedním z hlavních genetických faktorů zodpovědných za toto zvětšení by mohl být gen *PTEN* (fosfatáza homologická tenzinu, phosphatase and tensin homolog), nacházející se na chromozomu 10 (Butler *et al*., 2005).

Avšak gen *PTEN* není jediným genetickým faktorem majícím vliv na rozvoj tohoto onemocnění. Aby došlo ke vzniku ASD, je většinou zapotřebí vícero různých genetických změn, jedná se tedy o polygenní onemocnění (Shen *et al.,* 2010).

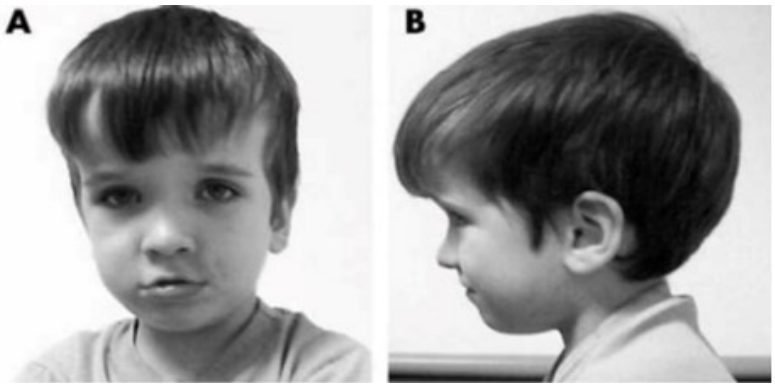
3.2.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných s ASD

Ke klinickým projevům této nemoci patři zejména problémy se sociální komunikací a se sociální interakcí, a také omezené repetitivní rysy chování, které se týkají i zájmů a koníčků postižené osoby. Většinou se tato nemoc projeví již v raném dětství, kolem druhého roku života. Postižení jedinci mají problém i v dospělém věku s očním kontaktem a mají neradi jakákoli gesta rukama. Celkově se dá říci, že zaostávají v tzv. řeči těla.

Prvními příznaky tohoto onemocnění jsou opožděný vývoj řeči spolu s nedostatkem zájmu o sociální interakce a stále stejné vzory v hraní si i v chování (American Psychiatric Association, 2013).

3.2.2 Faciální dysmorfie

Nejčastější faciální dysmorfií u pacientů s ASD je velký oční hypertelorismus a také snížená střední část obličeje. U pacientů diagnostikovaných s ASD je také známa veliká faciální asymetrie (obr. 1) (Tripi *et al*., 2019), což je pro řadu odborníků určitým důkazem korelace mezi vývojem mozku a obličeje. Přesto však hrají při vývoji velkou roli nejen genetické faktory, ale i mnohé epigenetické či environmentální faktory spojované právě se zvýšeným rizikem vývinu ASD. Mezi tyto environmentální faktory patří zejména požívání alkoholu během těhotenství (Masini *et al.,* 2020).



Obr. 1: Na těchto dvou fotografiích pacienta s ASD lze vidět značně zvětšenou hlavu v oblasti čelního laloku mozku, také značnou asymetrii v obličeji a hypertelorismus.

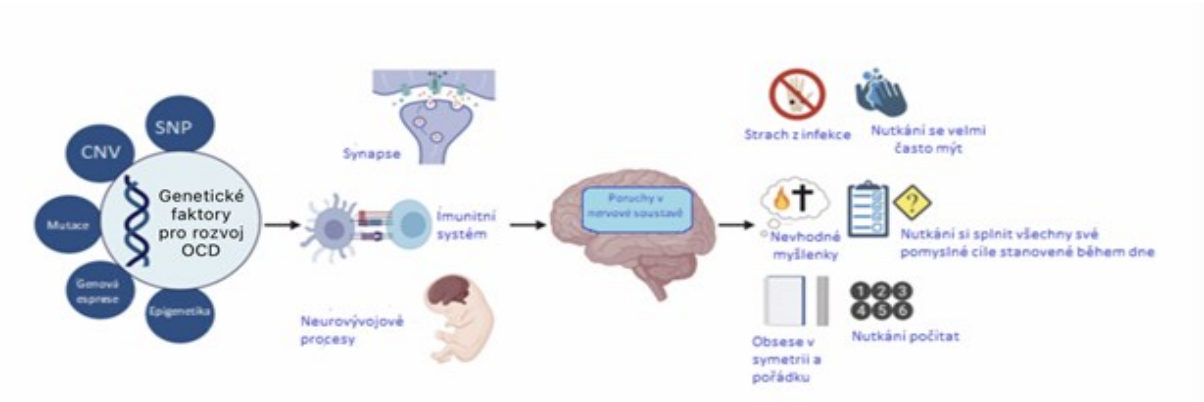
Fotografie převzaty od Butler et al., 2005

3.3 Obsedantně-kompulzivní porucha (obsessive-compulsive disorder, OCD)

OCD je neuropsychiatrické onemocnění se zvýšenou úmrtností. Za rozvojem OCD může stát vícero genů důležitých zejména v nervové soustavě, v nichž byly popsány SNPs (jednonukleotidové polymorfismy, single nucleotide polymorphism), CNVs (variability v počtu kopií, copy number variations), mutace, poruchy v genové expresi nebo změny v epigenetické regulaci (obr. 2) (Saraiva *et al.,* 2020). Za rozvojem této nemoci však stojí i environmentální faktory, jako např. psychosociální trauma, poranění a infekce během perinatálního období (Grisham *et al.,* 2008).

3.3.1 Klinické příznaky u pacientů diagnostikovaných s OCD

Projevy OCD (obr. 2) jsou např. obsese, pocity nutkání, hromadění věcí, vytrhávání či tahání za vlasy, kousání nehtů či jiné repetitivní chování, co se týká těla. I přes tyto projevy, musí jedinec projít řadou psychologických testů, aby bylo skutečně potvrzeno, že se opravdu jedná o člověka trpícího OCD (American Psychiatric Association, 2013).



Obr. 2: Tento obrázek přehledně a zjednodušeně ukazuje, jak genetické faktory mohou přispět k rozvoji OCD a jaké projevy má toto onemocnění.

Obrázek převzat od Saraiva et al., 2020

3.3.2 Faciální dysmorfie

Typická faciální dysmorfie u lidí s OCD je menší spodní ret a u žen s OCD bývá popisován také znatelně menší nasolabiální úhel (Wang *et al.,* 2021a). Tyto faciální rysy jsou velmi podobné obličeji lidí, kteří jsou diagnostikováni se schizofrenií. Autory těchto studií (Wang *et al.,* 2021a; Deutsch *et al.,* 2015) navedly tyto poznatky k myšlence, že by schizofrenie a OCD mohly mít společný biologický základ pro vznik těchto psychických poruch.

3.4 Bipolární porucha

Bipolární porucha je celkem běžná mentální nemoc, která má vícero subtypů, avšak dva subtypy jsou nejvýznamnější i z hlediska diagnostiky – bipolární porucha I a bipolární porucha II (tab. 1) (Bobo, 2017).

Bipolární porucha I	**Bipolární porucha II**
Alespoň jednou za život prožití maniakálního období	Alespoň jednou za život prožití maniakálního období
Nemusí proběhnout období deprese	Alespoň jednou za život prožití depresivního období
Toto maniakální období nevzniklo jako vedlejší efekt léčiv či jiné zdravotní nemoci	Ani jedno psychicky náročné období nevzniklo jako vedlejší efekt léčiv či jiné zdravotní nemoci

Tab. 1: V této tabulce jsou shrnuty nejzákladnější diagnostické rysy subtypů bipolární poruchy I a II.

Tabulka byla inspirována Bobo (2017).

3.4.1 Klinické příznaky pacientů diagnostikovaných s bipolární poruchou

Ke klinickým projevům bipolární poruchy patří rapidně měnící se extrémní nálady. Jedinci se většinou věnují vícero aktivitám zároveň, a přesto se řádně nesoustředí ani na jednu z nich. Většinou mají velmi málo znalostí o jednotlivých tématech, při rozhovoru s takovýmto jedincem se však může zdát, že mají velký přehled skrze všechny tematické oblasti. Tito lidé mají velké sebevědomí, přestože nejsou nadáni žádným význačným talentem v jedné oblasti, ve které by mohli excelovat a věnovat jí veškerou svou energii. Trpí také klamy, kterým bezmezně věří, např. že jsou ve vztahu s celebritou.

Dalším typickým projevem je malá potřeba spánku či špatné slovní vyjadřování, kdy myšlenky jsou rychlejší než jejich možnost se vyjádřit. Při konverzaci mluví velmi rychle a rychle také tito jedinci přechází skrze různá témata až téměř chaoticky (American Psychiatric Association, 2013).

3.4.2 Faciální dysmorfie

U pacientů, kterým je diagnostikována bipolární porucha se objevují jakožto časté faciální dysmorfie prodloužený nos, u něhož špička směřuje výrazně dolů, dále zúžená ústa, brada je posunuta spíše dozadu a lehce pozvednuta, obličej jako celek je značně širší, než je obličej zdravého člověka. Co se týká žen, nos je pozvednut, širší u kořene a celkově je kratší než

u pacientů mužského pohlaví. Také bylo zjištěno, že u pacientů s bipolární poruchou a u pacientů se schizofrenií jsou minimální rozdíly jejich faciálních rysů. Podobné rysy u mužů s těmito psychickými poruchami jsou celkově široký a krátký obličej, nos směřující špičkou dolů a ústa úzká a spíše lokalizována do pozadí obličeje. U žen jsou podobnými rysy opět celkově široký a krátký obličej, jako tomu bylo i v případě mužských pacientů, dále pak vypouklé tváře, pozvednuté a vpřed směřující čelisti a také pozvednutá brada. Ony minoritní rozdíly jsou pozorovány nejen obecně u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou, ale též na základě pohlaví, zda se jedná o pacienta muže, či o ženu. U mužů s diagnostikovanou bipolární poruchou lze pozorovat prohloubené tváře dovnitř obličeje, vpřed vystouplou bradu a široké, masivní čelisti. U mužů s diagnostikovanou schizofrenií jsou tváře vystouplé, brada směřuje spíše vzad a čelisti jsou úzké. U žen s diagnostikovanou bipolární poruchou lze pozorovat, že ústa, brada a špička nosu směřují vpřed, kdežto u žen s diagnostikovanou schizofrenií tyto části obličeje směřují spíše vzad (Hennessy *et al*., 2010).

4 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u schizofrenie

4.1 NRXN1

Gen *NRXN1* (neurexin 1, neurexine 1) je důležitým genetickým faktorem pro správný vývoj mozku. Podílí se na synaptogenezi, na uvolňování neurotransmiterů a také ovlivňuje funkci napěťově řízených vápníkových kanálů v synapsích mozkového kmene a mozkové kůry (Zhang W *et al.,* 2005). Tento gen kóduje protein NRXN1 či isoformu NRXNγ (Sterky *et al.,* 2017), které patří do rodiny tzv. neurexinů, což jsou transmembránové proteiny fungující především na povrchu neuronů (Ushkaryov *et al*., 1992). Neurexiny se řadí konkrétně mezi presynaptické adhezivní molekuly (Noborn a Sterky, 2023).

NRXN1 má důležitou roli hlavně ve formování postsynaptické specializace neuronů, a to spolu s NL1 (neurolignin-1, neurolignine 1). Tento děj je uskutečněn také pomocí scaffold proteinu PSD-95 (protein-95 postsynaptické hustoty, postsynaptic density protein-95) a neurotransmiteru glutamátu. Glutamát je následně důležitý pro aktivaci AMPA (kyselina alfa-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionová, alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) glutamátového receptoru (Nam a Chen, 2005). Glutamátové receptory jsou tetramerické glutamátové iontové kanály, které zprostředkovávají rychlou excitovanou neurotransmisi v mozku. AMPA-receptory řídí vyšší kognitivní aktivity, jako učení, paměť, nebo dokonce samotný vývoj mozku. Různé změny u těchto receptorů můžou ovlivnit

plasticitu, počet a funkci synapsí či také zesílit nebo zeslabit jejich aktivitu (Cull-Candy a Farrant, 2021).

Delece promotoru genu *NRXN1* je spojována s rozvojem ASD, hyperaktivity, schizofrenie (Al Shehhi *et al.,* 2019) a bipolární poruchy (Noor *et al.,* 2014). Bylo zjištěno, že delece intronové oblasti genu *NRXN1* nemá žádný vliv na rozvoj neuropsychiatrických poruch, kdežto delece v exonové oblasti *NRXN1* má velký vliv na rozvoj ASD a hyperaktivity. Tyto delece jsou běžné u N-koncové domény. Také bylo pozorováno, že delece exonu C-terminální domény *NRXN1* je spojena se zvětšením hlavy a epilepsií (Schaaf *et al.,* 2012). Zajímavé však je, že delece *NRXN1* nemají častější výskyt u lidí postižených schizofrenií než u rodičů či sourozenců těchto pacientů, jak bychom očekávali, ba dokonce rodiče a sourozenci postiženého člověka mají častější výskyt této delece. Tím se prokázalo, že ať už delece byla zděděna, či vznikla *de novo*, jedná se o neúplnou penetranci *NRXN1,* která se pohybuje mezi 47–66 % u členů rodiny postiženého. Pro exonovou deleci se penetrance pohybuje v rozmezí 60–100 % (Todarello *et al.,* 2014).

Co se týká vlivu *NRXN1* na faciální rysy, lze pozorovat u lidí s delecí tohoto genu, že mají podlouhlý obličej, hluboce posazené oči, výraznou přední část horní čelisti a také je častý hypotelorismus (Viñas-Jornet *et al.,* 2014). Podle srovnání této informace a známých faciálních rysů lidí diagnostikovaných se schizofrenií se nejspíše projevuje *NRXN1* v oblasti horní čelisti.

4.2 CACNA2D2 a CACNA2D3

Produktem genu *CACNA2D* jsou podjednotky napěťově řízeného vápníkového kanálu. Exprese *CACNA2D2* (pomocná podjednotka alpha2delta 2 vápníkového kanálu, calcium channel auxiliary subunit alpha2delta 2) je v plicích, varlatech, značně v mozku, srdci a pankreatu, v menší míře v prostatě a v kosterním svalstvu (Gao *et al.,* 2000). Při ztrátě exprese *CACNA2D2* dochází k rozvoji epilepsie (Barclay a Rees, 1999).

Napěťově řízené vápníkové kanály L-typu jsou nejvíce zastoupeny v mozku, kde mají svou funkci jako zprostředkovatelé vtoku vápníku při akčním potenciálu v synapsi. Dále jsou důležité pro NMDA (kyselina N-methyl-d-aspartátová, N-methyl-d-aspartate acid) receptory (Moosmang *et al.,* 2005). Tímto dějem se zároveň aktivuje transkripce genů regulujících vápník a genu *BDNF* (derivovaný neutrofický faktor mozku, brain-derived neutrophic factor), který je důležitý pro proces učení se (West *et al.,* 2001). Protein BDNF inaktivuje komponenty mašinerie buněčné smrti např. pomocí aktivace transkripčního faktoru CREB (cAMP-reagující element vazebný protein, cAMP-response element binding protein). Fosforylací aktivovaný

transkripční faktor CREB (Bonni *et al*., 1999) následně řídí expresi genu *Bcl-2* (lymfomatický protein 2 B buněk, B cell lymphoma protein-2), jehož produkt inhibuje apoptózu buněk (Riccio *et al.,* 1999, Shi *et al.,* 2020).

SNPs u genu *CACNA2D2* zvyšují riziko rozvoje schizofrenie (Fu *et al*. 2020). Mikrodelece v genu *CACNA2D2* se spolupodílí na asymetričnosti obličeje, dále fenotyp obličeje lidí s mikrodelecí *CACNA2D2* (spolu s dalšími geny na chromozomu 3) vykazuje vystouplé oči, ptózu očních víček, hypoplazii střední části obličeje, vpřed směřující nosní dírky a otevřenou pusu (Zechi-Ceide *et al.,* 2012). Jakmile tuto informaci srovnáme s fenotypem obličeje lidí diagnostikovaných se schizofrenií, můžeme usoudit, že mikrodelece v genu *CACNA2D2* by mohla mít vliv právě na známou asymetrii v obličeji a na vystouplé oči.

Gen *CACNA2D3* (pomocná podjednotka alpha2delta 3 vápníkového kanálu, calcium channel auxiliary subunit alpha2delta 3) má jistý vliv na délku nosu (Shaffer *et al.,* 2016), přičemž právě tento obličejový rys je u schizofrenie jednou ze známých faciálních abnormalit. U schizofreniků totiž pozorujeme často krátký nos. Mutace bývá často spojována s rizikem vyvinutí ASD (De Rubeis *et al.,* 2014) či schizofrenie (Zhang *et al.,* 2018a).

4.3 RBFOX1

Z transkriptu genu *RBFOX* (RNA-vazebná Fox rodina sestřihových faktorů, RNA-binding Fox family of splicing factors) vznikají alternativním sestřihem cytoplazmatické izoformy, které se následně vážou na 3' UTR-sekvenci, a regulují tak translaci (Carreira-Rosario *et al.*, 2016). K těmto izoformám patří RBFOX1, RBFOX2 a RBFOX3. Faktory RBFOX jsou důležité pro lidské embryonální kmenové buňky (human embryonic stem cells, hESCs) (Yeo *et al.,* 2007), konkrétně pro regulaci alternativního sestřihu. HESCs jsou pluripotentními buňkami, což znamená, že se mohou diferencovat do všech buněčných typů, takže z nich mohou vznikat např. neurony a gliové buňky (Thomson *et al*., 1998). K uskutečnění této schopnosti pluripotence je nutný alternativní sestřih (Yeo *et al.,* 2007). Exprese *RBFOX2* se uskutečňuje v hESCs, ale exprese *RBFOX1* se nenachází v těchto hESCs, ale silně se exprimuje v neurálních progenitorech (později v neuronech) vznikajících z hESCs (Yeo *et al.,* 2009), dále v srdci a svalech (Kiehl *et al.,* 2001).

RBFOX1 transkript podstoupí alternativní sestřih při chronické depolarizaci buněk. Výsledkem je aktivní izoforma RBFOX1 schopná sestřihu (Lee et al., 2009), která obsahuje RNA-vazebnou doménu, jež se specificky váže k sekvenci UGCAUG u RNA hESCs (Nakahata a Kawamoto, 2005). Narušení exprese *RBFOX1* vede k rozvoji epilepsie, mentální retardace,

poruchy autistického spektra (Bhalla *et al*., 2004) a schizofrenie. U lidí diagnostikovaných se schizofrenií bylo nalezeno 24 CNVs v genu *RBFOX1*. CNVs ovlivňující expresi *RBFOX1* se nacházejí v exonech, mohou se však nacházet po celém genu, často se CNVs vyskytují v intronech a přesahují do oblastí, kam se vážou transkripční faktory. Tím je narušena exprese *RBFOX1*, čímž se následně naruší i správný vývoj neuronů, a dochází tak k neurovývojovým mentálním poruchám (O'Leary *et al.,* 2022). Zároveň se zjistilo, že tato nesprávná exprese *RBFOX1* má za následek i určitou faciální dysmorfii (Tassano *et al.,* 2015), která je však stále předmětem bádání.

4.4 OPCML

Gen *OPCML* (opioid-vazebný protein / adhezivní buněčná molekula, the opioid-binding protein / cell adhesion molecule) se nachází v chromozomálním regionu 11q2.5 a kóduje protein, který je součástí glykosylfosfatidylinositolové (glycosylphosphatidylinositol, GPI) kotvy. Nejvíce je *OPCML* exprimován v centrální nervové soustavě (CNS), konkrétně v mozkové kůře a v hipokampu (Hachisuka *et al*., 2000). OPCML je důležitý protein, který se podílí na ochraně neuronů (Zhang *et al.,* 2022b), ovlivňuje synaptogenezi a synaptickou plasticitu (Hashimoto *et al.,* 2009). SNP genu *OPCML* zvyšuje riziko rozvoje řady psychických poruch, např. schizofrenie (Umeda-Yano *et al*., 2014).

Jakmile je nesprávně exprimován gen *OPCML*, pak dochází posléze k depolymerizaci F-aktinu, který je důležitý pro strukturu synapsí, vlivem nízké koncentrace fosforylovaného kofilinu (Zhang *et al.,* 2019c). Aby však F-aktin správně fungoval, potřebuje fosforylovaný kofilin, který ho stabilizuje. Fosforylaci kofilinu reguluje Eph (efrin, ephrin) signální dráha v čele s Eph-receptory (Shi *et al.,* 2009). OPCML napomáhá při remodelaci dendritů skrze interakci s Eph. Dojde-li k narušení exprese *OPCML*, potom je narušena i signální dráha Eph-kofilin (Zhang *et al.,* 2019c). V souvislosti s těmito zjištěními se předpokládá, že *OPCML* reguluje skrz Eph-dráhu kofilinovou aktivitu, což má posléze dopad i na finální tvorbu synapsí. Kofilin je samozřejmě důležitou molekulou pro jakékoli tkáně, hlavně co se týká kosterních svalů, proto jsou jeho přítomnost a funkce nedílnou součástí lidského těla, lidských buněk (Ohashi, 2015).

Kofilin by tedy mohl stát za vysvětlením, proč SNPs v genu OPCML mohou mít vliv na faciální dysmorfii, jako jsou např. hypertelorismus, ptóza očních víček, široký nosní hřbet, krátký nos, úzký horní ret (Ji *et al.,* 2010). Srovnáním těchto faciálních dysmorfií

s obličejovými rysy lidí diagnostikovaných se schizofrenií nejvíce odpovídá možné ovlivnění úst a nosu.

5 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u ASDs

5.1 SCN2A

Mutace genu *SCN2A* (alfa podjednotka 2 sodíkového napěťově řízeného kanálu, sodium voltage-gated channel alpha subunit 2) je nejvíce spojována s rozvojem ASD (Ben-Shalom *et al.,* 2017). *SCN2A* je nejvíce exprimován v Ranvierových zářezech (Peles a Salzer, 2000) a kóduje napěťově řízený sodíkový kanál Nav1.2, který je jedním z nejdůležitějších nervových kanálů pro iniciaci a udržení akčního potenciálu (Wolff *et al.,* 2017). Pokud dojde k mutaci tohoto genu, výsledkem je buď zvýšení aktivity Nav1.2, a tudíž i iniciace akčního potenciálu, anebo naopak může dojít k redukci či až k utlumení aktivity kanálu (Schwarz *et al.,* 2016).

Bylo pozorováno, že při mutaci v genu *SCN2A* vedoucí k rozvoji ASD se zároveň objevují i anomálie v obličeji, ale zatím nebyla uskutečněna studie zkoumající, v jakých oblastech obličeje se vyskytují tyto abnormality.

5.2 CHD8

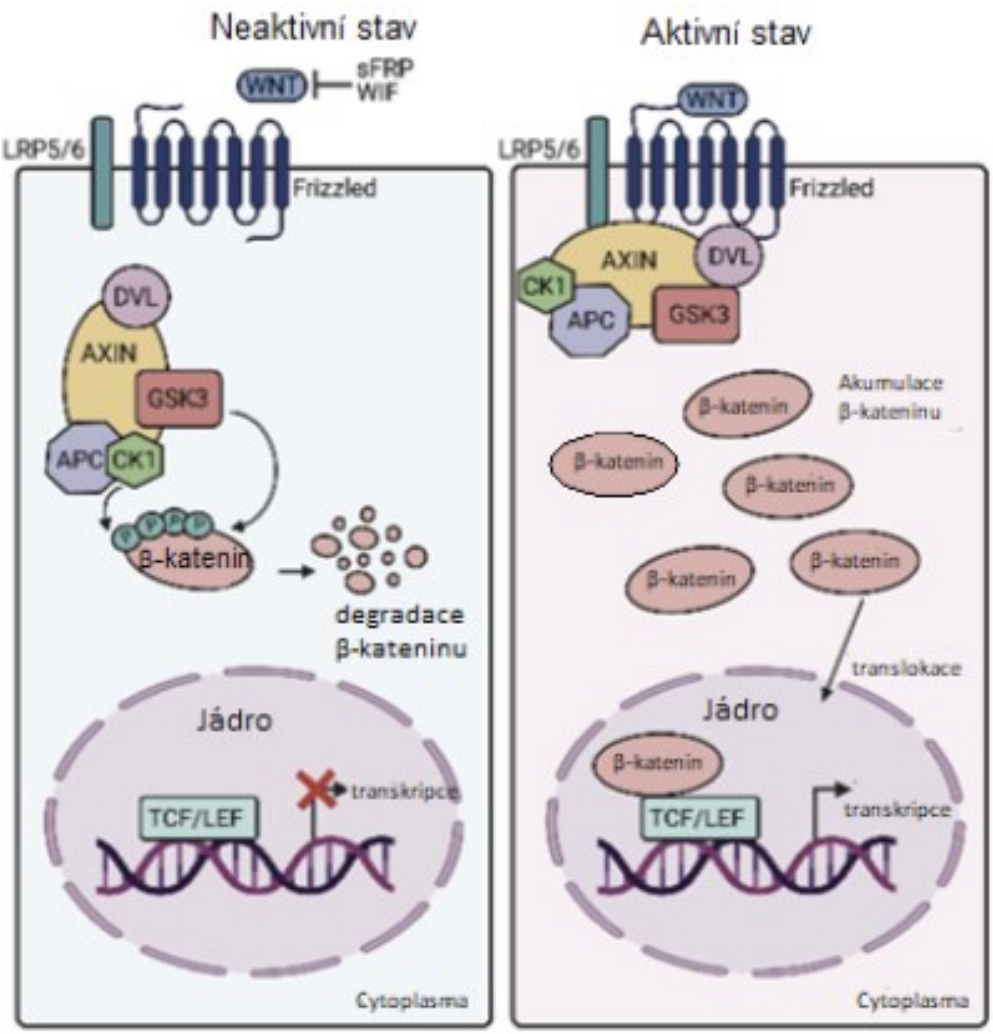
CHD8 (chromodoména helikázového DNA-vazebného proteinu 8, chromodomain helicase DNA-binding protein 8) je jedním z nejvíce mutovaných genů u pacientů diagnostikovaných s ASD (Bernier *et al.,* 2014). CHD8 je důležitým regulačním faktorem transkripční aktivity β-kateninu, což je zprostředkováno skrze histon H1, který oblast genu pro β-katenin zkompaktní (Nishiyama *et al.,* 2012). Dochází tedy k umlčení celé kanonické Wnt/β-katenin signalizace, která je nezbytná pro vývoj dopaminergních neuronů (Andersson *et al.,* 2013) nacházejících se v mozkovém kmeni. Dopaminergní neurony jsou důležité pro nervový systém, zejména co se týká pocitů (např. motivace či pocit odměny), ale také mají vliv ohledně vypořádání se se stresovými podněty pro lidskou psychiku (Tye *et al.,* 2013).

Wnt/β-katenin signalizace ale reguluje i oblast *Fgf*-genů, které jsou důležité pro tzv. Fgf-signalizaci. Tato Fgf-signalizace je kritická v časném embryu, kdy dochází k vývoji předního mozku a obličejové části hlavy. Mutace v genu *CHD8* tedy může vyvolat určité faciální

abnormality ve střední či horní části obličeje nebo také zvětšení objemu mozku vedoucí k hypertelorismu (Wang *et al.,* 2011b), což je právě jedním ze známých rysů lidí s ASD.

5.2.1 Wnt/β-katenin signalizace

Wnt/β-katenin signalizační dráha funguje ve dvou stavech. První stav dráhy se dá nazvat jako tzv. OFF, kdy dráha není aktivní, jelikož není přítomen protein Wnt, a dochází tak k degradaci β-kateninu dvěma proteiny – AXIN a APC (adenomatózní polypózní coli, adenomatous polyposis coli). Druhý stav je tzv. ON neboli aktivní stav, kdy je přítomen protein Wnt (MacDonald a He, 2012). Ligand Wnt se váže na koreceptory FZD (frizzled) a LRP5/6 (proteiny 5/6 podobající se lipoproteinům, lipoprotein-related proteins 5/6). Receptor FZD má transmembránovou doménu tvořenou sedmi helixy (Tortelote *et al*., 2017). Po navázání ligandu dochází k signalizaci, na kterou reaguje fosfoprotein disheveled (DVL). Dochází ke kontaktu mezi DVL a FZD. Na fosfoprotein DVL se váže protein AXIN, na který jsou navázány APCl, GSK3β (glykogen syntáza kináza 3 beta, glycogen synthase kinase 3 beta) a CK1 (kináza 1 kaseinu, casein kinase 1) (Hart *et al.,* 1998). GSK3 a CK1 fosforylují N-terminální konec β-kateninu (Amit *et al*., 2002). Po označení β-kateninu fosfáty dochází k ubiquitinaci (Orford *et al.,* 1997) skrze $SCF^{\beta\text{-}TrCP}$ (protein 1 asociovaný s s-fázickou kinázou-kulin-F-box-beta-potenciálně kanonický transientní receptor, the s-phase kinase-associated protein 1-cullin-F-box-beta-transient receptor potential canonical), a β-katenin je tak odsouzen k degradaci v proteazomu (Winston *et al*., 1999). Avšak při vazbě těchto proteinů na receptor FZD nedochází k degradaci β-kateninu, kterému je tedy umožněno se translokovat do jádra. B-katenin v jádře interaguje s enhancery TCF/LEF (T-buněčný faktor/lymfoidní enhancerový faktor, T-cell factor/lymphoid enhancing factor) a aktivuje transkripci cílových genů Wnt/β-katenin singalizace (obr. 3) (Doumpas *et al.,* 2019). Z hlediska onemocnění autistického spektra se jedná například o gen *NLGN3* (neuroligninový gen 3, neurolignine gene 3) (Medina *et al.,* 2018) nebo gen *Fgf.* Gen *NLGN3* je důležitý pro funkci GnRH (gonadotropin uvolňující hormon, gonadotropin-releasing hormone) neuronů (Oleari *et al*., 2023), které interagují i s dopaminergními neurony a ovlivňují je (Pfister *et al*., 2016). Geny *Fgf* jsou kritické zvláště při časném embryonálním období, kdy se vyvíjí přední mozek a obličejová část hlavy (Wang *et al.,* 2011b).



Obr. 3: Tento obrázek schematicky vyobrazuje Wnt/β-katenin signalizaci. Při neaktivním stavu, který je znázorněn vlevo, není k dispozici ligand Wnt. Pomocí APC, GSK3 a CK1 dochází k degradaci β-kateninu a transkripce cílových genů Wnt/β-katenin signalizace je zastavena. Při aktivním stavu, který je vyobrazen napravo, ligand Wnt nasedá na koreceptory FZD a LRP5/6. Tím je deaktivována degradační aktivita APC, GSK3 a CK1. β-katenin tedy není odbouráván, dochází k translokaci do jádra a pomocí interakce s enhancery TCF/LEF k následné transkripci cílových genů, např. *Fgf*.

Obrázek převzat od Carracio et al., 2021

5.3 MeCP2

MeCP2 kóduje protein, jenž váže methyl-CpG 2 (MeCP2, methyl-CpG binding protein 2). Tento protein se posléze váže na sekvence DNA, které mají methylovaný cytosin v CpG-ostrůvcích (Meehan *et al.,* 1989). CpG-ostrůvky se často nacházejí v oblastech promotoru. Jestliže je tento úsek DNA methylován a je asociován s dalšími proteiny, např. s MeCP2, je genový úsek zároveň transkripčně umlčen a nedochází ke genové expresi (Tate a Bird, 1993).

Vlivem duplikace genu *MeCP2* může dojít k rozvoji ASD (Ramocki *et al*., 2009). Duplikace byla pozorována zvláště v mozkové kůře a ve zvětšeném hipokampu. Zajímavé také je, že při této duplikaci dochází k úbytku šedé hmoty thalamu. To vše vede k abnormalitám v chování jedince, co se týká sociálních interakcí a motorického systému (Xu *et al*., 2022).

Duplikace v tomto genu však vede také k určitým faciálním dysmorfiím. Byla provedena studie se zaměřením na morfologické změny, kde byly pozorovány hypoplazie střední oblasti obličeje, hluboce posazené oči, hypertelorismus, menší pootevřená ústa, plnější spodní ret, velké uši, úzký a výrazný hřbet nosu a nosní dírky posunuty vpřed (obr. 4) (Miguet *et al*., 2018). Pokud tyto poznatky porovnáme s nám známými obličejovými abnormalitami u lidí s ASD, existuje určitě shoda v hypertelorismu.

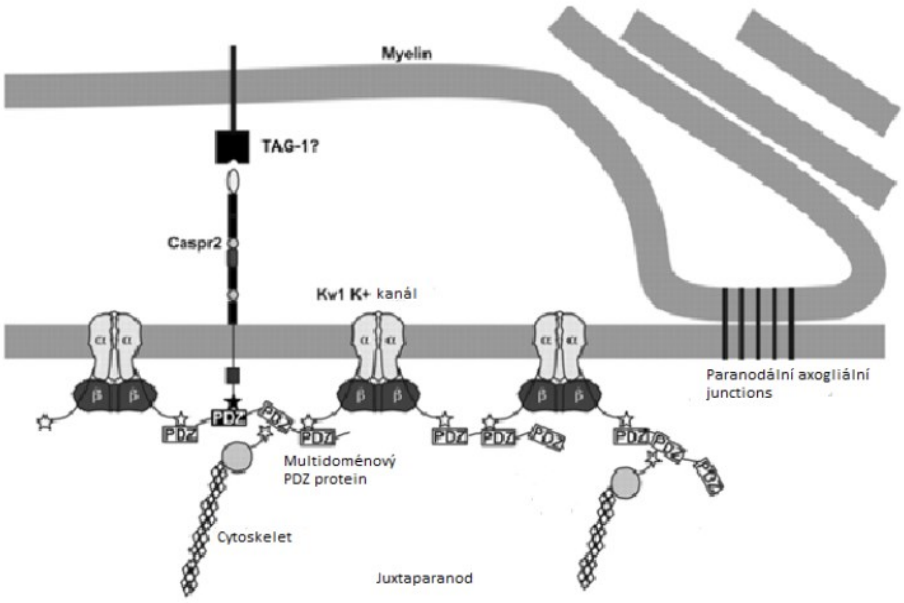
Obr. 4: Fotografie ukazující vzorek obličejových rysů pacientů, kteří mají duplikaci genu *MeCP2*.

Tato koláž fotografií byla převzata od Miguet et al., 2018

5.4 CNTNAP2

Recesivní nonsense mutace v genu *CNTNAP2* (protein asociovaný s kontaktinem 2, contactin-associated protein-like 2) má vliv na rozvoj ASD, kortikální dysplazie, epileptických záchvatů, intelektuální zaostalosti, hyperaktivity (Strauss *et al.,* 2006), a také má určitou spojitost s OCD (Verkerk *et al.,* 2003).

Produktem genu *CNTNAP2* je transmembránový protein Caspr2 (protein asociovaný s kontaktinem 2, contactin associated protein 2), který se řadí mezi neurexiny, a jeho důležitost tkví hlavně v synapsích neuronů. Funkce Caspr2 v neuronech spočívá v určení umístění draselných kanálů v juxtaparanodu skrze PDZ-doménu, na kterou se navazuje svým C-terminálním koncem. Na Caspr2 se váže TAG-1 (transientně exprimovaný axonálně povrchový glykoprotein-1, transiently expressed axonal surface glycoprotein-1) a tvoří spolu cis komplex (obr. 5) (Poliak *et al*., 1999). TAG-1 obsahuje GPI-kotvu, kterou je navázán v membráně neurogliové buňky, ze které je tato molekula i syntetizována (Furley *et al*., 1990).



Obr. 5: Na tomto schematickém náčrtu je vyobrazen cis-komplex proteinu Caspr2 s molekulou TAG-1. Tento komplex je posléze vázán na PDZ-doménu, díky specifické sekvenci na C-terminální doméně proteinu Caspr2. Tímto spojením je vytvořeno lešení, které určuje umístění a hustotu draselných kanálů nacházejících se v juxtaparanodu neuronu.

Obrázek převzat od Rasband et al., 2002

Byla provedena studie na dětském pacientovi s neuropsychiatrickým onemocněním, kde se zjistilo, že delece v intronu 1 genu *CNTNAP2* má vliv na rozmístění draselných kanálů v nervové soustavě. Tím je zároveň narušena i repolarizace akčního potenciálu, což má za následek jisté abnormality v řeči i v sociálním chování. Také byly změřeny určité abnormality v obličeji, jako krátký nos, ploché philtrum a úzké rty (Falsaperla *et al.,* 2020). Tyto poznatky se shodují s obličejovými rysy ASD.

6 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u OCD

6.1 SCUBE1

SCUBE (signální peptid obsahující CUB- a EGF-doménu, signal peptide, CUB domain and EGF like domain containing) proteiny patří mezi tzv. EGF (epidermální růstový faktor, epidermal growth factor) proteinovou rodinu, pro kterou je charakteristická CUB (doplňující se subkomponenty C1r/C1s, Uefg, kostní morfogenetický protein 1, complement subcomponents C1r/C1s, Uefg, bone morphogenetic protein-1) doména, EGF-repetice a na cystein bohaté repetitivní motivy. Úloha SCUBE-proteinů je během vývoje embrya, organogeneze a morfogeneze (Yang *et al*., 2002).

Byla nalezena de novo missense mutace v genu *SCUBE1*, která se objevuje u pacientů s OCD. Tato missense mutace může být v místě pro sestřih, a tedy může dojít k nesprávnému vystřižení intronů (Cappi *et al*., 2020). Je dost možné, že *SCUBE1* hraje určitou roli i ve vývoji obličeje a jeho morfologii. Existuje studie, která byla provedena na myši, kde byla nalezena exprese *Scube1* v kraniofaciální oblasti vyvíjejícího se embrya. Tato exprese byla pozorována v mezenchymu horní čelisti, dolní čelisti a v oblasti nosu (Xavier *et al*., 2009). Což lze opět pozorovat u osob s OCD jako faciální abnormality v těchto oblastech.

6.2 GRIA3

Gen *GRIA3* (podjednotka 3 glutamátového receptoru, glutamate receptor subunit 3) kóduje podjednotku GluA3 (glutamátový ionotropní receptor AMPA typu 3, glutamate ionotropic receptor AMPA type 3) AMPA glutamátového receptoru (Henley a Wilkinson, 2016). SNPs v tomto genu má určitý vliv na rozvoj OCD (Mas *et al*., 2013). Byla provedena studie, kde bylo zjištěno, že nesprávná funkce GluA3 vede k faciálním abnormalitám, co se týká rtů, krátkého philtra a bambulovité nosní špičky (Rinaldi *et al.,* 2022). Při porovnání těchto

nálezů s typickými abnormalitami obličeje u lidí s OCD lze najít jisté podobnosti, např. u OCD je zjevný menší spodní ret a také menší nasolabiální úhel, což by mohlo korelovat s délkou philtra.

7 Genetické faktory ovlivňující faciální rysy u bipolární poruchy

7.1 RORβ

RORβ (receptor retinové kyseliny příbuzný osiřelým receptorům, retinoic acid receptor-related orphan receptors) je transkripční faktor, patřící do jaderné receptorové rodiny. Jeho struktura obsahuje tři domény – transaktivační, DNA vazebnou a ligand vazebnou doménu (Carlberg *et al.,* 1994). Tyto receptory jsou regulovány retinoidy (Laudet a Adelmant, 1995). *RORβ* je však exprimován pouze v centrální nervové soustavě, kde účinkuje hlavně při zpracování smyslových vjemů v thalamu a mozkové kůře, a také má důležitý význam, co se týká cirkadiánních rytmů (Schaeren-Wiemers *et al.,* 1997). SNPs v *RORβ*-genu má vliv na rozvoj bipolární poruchy (McGrath *et al*., 2009).

Byla provedena studie delecí a SNP-genů, mezi kterými figuroval i *RORβ*. V této studii byly pozorovány faciální dysmorfie, jako hypertelorismus, nevýrazné philtrum a tenký horní ret (Boudry-Labis *et al.,* 2013). Jestliže tyto poznatky srovnáme s obličejovými rysy lidí s bipolární poruchou, pak by se mohly shodovat v oblasti rtů.

8 Závěr

Při raném embryonálním vývoji se společně vyvíjejí ze stejných prekurzorů mozek a faciální část hlavy. Faciální část hlavy vzniká z buněk neurální lišty, které vznikají z tzv. neuroepitelu. Genetické faktory exprimované z vyvíjející se mozkové tkáně jsou důležité pro rozvoj totipotence či migrace u buněk neurální lišty a pro určení celkové polarity při výstavbě obličeje embrya. Mezi takovéto genetické faktory se řadí např. *PAX3, Dsl-1, HMGN1*. Avšak obličej má polygenní dědičnost, což znamená, že je ovlivněn nejen genetickou složkou, ale i environmentální. Příklady environmentální složky mohou být časté dýchání nosem nebo ústy, životospráva, závislost na omamných a psychotropních látkách.

Cílem této práce bylo najít genetické faktory, které by mohly mít určitý vliv na charakteristické faciální rysy u osob s psychiatrickým nesyndromatickým onemocněním, jako jsou schizofrenie, porucha autistického spektra (ASD), obsedantně-kompulzivní porucha (OCD) a bipolární porucha.

Charakteristickými faciálními rysy u osob se schizofrenií jsou rozšířený a zkrácený obličej, ale zároveň mají zúženou spodní oblast obličeje, tedy ústa, čelisti a bradu. Osoby s ASD mají výrazný oční hypertelorismus a sníženou střední část obličeje, spolu se značnou faciální asymetrií. U osob s OCD můžeme pozorovat faciální dysmorfii v oblasti spodní části obličeje, mají menší dolní ret a u žen s OCD lze pozorovat navíc menší nasolabiální úhel. Celkové vzezření je podobné pacientům se schizofrenií. Osoby s bipolární poruchou mají prodloužený nos se špičkou směřující spíše dolů, zúžená ústa, bradu posunutou dozadu a pozvednutou a obličej je celkově širší.

Geny, které mají vliv na faciální rysy u osob se schizofrenií, ASD, OCD a bipolární poruchou, jsou *NRXN1, CACNA2D2 a CACNA2D3, RBFOX1, OPCML, SCN2A, CHD8, MeCP2*, *CNTNAP2, SCUBE1, GRIA3* a *RORβ*.

Gen *NRXN1* se podílí na synaptogenezi, na uvolňování neurotransmiterů a reguluje funkci napěťově řízených vápníkových kanálů v mozkovém kmeni a v mozkové kůře. Delece promotoru tohoto genu je úzce spjata s rozvojem schizofrenie, ASD a bipolární poruchy. Co se týká schizofrenie, *NRXN1* má nejspíše značný vliv na oblast horní čelisti, kdežto u ASD má nejspíše vliv na hypertelorismus.

Geny *CACNA2D2* a *CACNA2D3* kódují podjednotky napěťově řízeného vápníkového kanálu. SNPs u genu *CACNA2D2* má vliv na rozvoj schizofrenie a zároveň jeho mikrodelece se spolupodílí na asymetrii obličeje, což by se mohlo projevovat právě u osob se schizofrenií.

Mutace v genu *CACNA2D3* má asociaci s rozvojem ASD a schizofrenie, což se může projevit u schizofreniků např. krátkým nosem.

Produkty genu *RBFOX* jsou izoformy, které jsou důležité pro regulaci alternativního sestřihu v embryonálních kmenových buňkách. Následkem tohoto procesu dochází k nastartování pluripotence. U osob postižených schizofrenií bylo nalezeno 24 CNVs v *RBFOX1*. Tyto CNVs mohou narušit expresi *RBFOX1*, následkem čehož je narušen vývoj neuronů, a dochází tedy k rozvoji neurovývojových mentálních poruch. Avšak tato nesprávná exprese má i určitý vliv na faciální dysmorfii.

Gen *OPCML* kóduje protein, který tvoří GPI-kotvu. GPI-kotva je důležitým prvkem v nervové soustavě. Dále má exprese genu *OPCML* vliv na kofilinovou aktivitu skrze Eph-dráhu. Kofilin by tedy mohl být vysvětlením, proč by exprese genu *OPCML* měla mít vliv i na faciální rysy, jako jsou hypertelorismus, ptóza očních víček, široký nosní hřbet, krátký nos a úzký horní ret. Kofilin je totiž důležitou cytoskeletární molekulou. Zejména je důležitý pro svalstvo a vykazuje také důležitost v epiteliárních tkáních. Pokud srovnáme výše zmíněné pozorované faciální rysu u SNPs v genu *OPCML* se známými obličejovými rysy u osob se schizofrenií, nejvíce byl měla být ovlivněna tímto genem hlavně oblast úst a nosu.

Dalším genetickým faktorem uvedeným v této práci je *SCN2A*. Tento gen je nejvíce spojován s rozvojem ASD. *SCN2A* se nejvíce exprimuje v Ranvierových zářezech, kde kóduje napěťově řízený sodíkový kanál. Při mutaci v tomto genu se objevují anomálie v obličeji, které ale nebyly zatím nijak blíže zkoumány.

Gen *CHD8*, kódující regulační faktor transkripční aktivity β-kateninu, je jedním z nejvíce mutovaných genů u osob s ASD. β-katenin je důležitou složkou Wnt signalizační dráhy, která reguluje např. i oblast *Fgf* genů, které se podílejí na vývoji předního mozku a obličejové části hlavy embrya. Mutace *CHD8* vede tedy často k faciálním abnormalitám ve střední a horní části obličeje, či také ke zvětšení mozku a k následnému hypertelorismu. Tyto projevy se přesně shodují s faciálními rysy ASD.

Gen *MeCP2* se spolupodílí na regulaci transkripce. Při duplikaci tohoto genu může dojít k rozvoji ASD a k faciálním dysmorfiím, jako jsou hypoplazie střední oblasti obličeje, hluboce posazené oči, hypertelorismus, menší pootevřená ústa, plnější dolní ret, úzký a výrazný hřbet nosu. S ASD je shoda je v hypertelorismu.

Gen *CNTNAP2* je důležitý pro rozmístění draselných kanálů v nervovém systému. Recesivní nonsense mutace genu *CNTNAP2* zvyšuje riziko rozvoje ASD a OCD. Byly pozorovány faciální abnormality, jako krátký nos, ploché philtrum a úzké rty. Tyto abnormality se shodují s faciálními rysy u osob s ASD. U osob s OCD se tyto poznatky shodují v oblasti úst.

Gen *SCUBE1* je důležitým faktorem pro morfogenezi embrya. Missense mutace v tomto genu je u osob s OCD. Při této mutaci dochází k nesprávnému vystřižení intronů z transkriptu, a tedy k nesprávné morfogenezi. Tato mutace ovlivňuje oblasti obou čelistí a oblast nosu, což se shoduje s postiženými oblastmi u obličeje osob s OCD.

Gen *GRIA3* kóduje podjednotku GluA3 AMPA glutamátového receptoru. Bylo zjištěno, že SNPs *GRIA3* může vést k rozvoji OCD a zároveň se objevují faciální abnormality, které se týkají rtů, krátkého philtra, a také se objevuje bambulovitá nosní špička. Při srovnání těchto abnormalit s faciálními rysy u OCD nejspíše *GRIA3* ovlivňuje zejména délku philtra, protože u žen s OCD lze pozorovat menší nasolabiální úhel.

Gen *RORβ* kóduje transkripční faktor, který je důležitý v centrální nervové soustavě při zpracování vjemů z okolí. SNPs v tomto genu mají vliv na rozvoj bipolární poruchy. Objevující se faciální dysmorfie při SNPs a delecí v *RORβ* jsou hypertelorismus, nevýrazné philtrum a tenký horní ret. Při srovnání s faciálními rysy bipolární poruchy by se SNPs *RORβ* mohly projevovat v oblasti rtů.

V současnosti stále trvá zájem o zkoumání možných dalších genetických faktorů, které stojí za vznikem psychických nesyndromatických poruch. Bohužel se zatím mnoho studií nezabývá přímou fyziologií stojící za vlivem genetických faktorů na faciální rysy u těchto poruch.

Použitá literatura

Al Shehhi M, Forman EB, Fitzgerald JE, McInerney V, Krawczyk J, Shen S, Betts DR, Ardle LM, Gorman KM, King MD, Green A, Gallagher L, Lynch SA, 2019, NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families, Eur J Med Genet., 62(3):204-09, doi: 10.1016/j.ejmg.2018.07.015

American Psychiatric Association, 2013, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), doi: 10.1176/appi.books.9780890425596

Amit S, Hatzubai A, Birman Y, Andersen JS, Ben-Shushan E, Mann M, Ben-Neriah Y, Alkalay I., 2002, Axin-mediated CKI phosphorylation of beta-catenin at Ser 45: a molecular switch for the Wnt pathway, Genes Dev., 16(9):1066-76, doi: 10.1101/gad.230302

Andersson ER, Saltó C, Villaescusa JC, Cajanek L, Yang S, Bryjova L, Nagy II, Vainio SJ, Ramirez C, Bryja V, Arenas E, 2013, Wnt5a cooperates with canonical Wnts to generate midbrain dopaminergic neurons in vivo and in stem cells, Proc Natl Acad Sci USA, 110(7):602-10, doi: 10.1073/pnas.1208524110

Barclay J, Rees M, 1999, Mouse models of spike-wave epilepsy, Epilepsia, 3:17-22, doi: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00894.x (*)

Basler K, Edlund T, Jessell TM, Yamada T, 1993, Control of cell pattern in the neural tube: regulation of cell differentiation by dorsalin-1, a novel TGF beta family member, Cell, 73(4):687-702, doi: 10.1016/0092-8674(93)90249-p

Ben-Shalom R, Keeshen CM, Berrios KN, An JY, Sanders SJ, Bender KJ, 2017, Opposing Effects on NaV1.2 Function Underlie Differences Between SCN2A Variants Observed in Individuals With Autism Spectrum Disorder or Infantile Seizures, Biol Psychiatry, 82(3):224-32, doi: 10.1016/j.biopsych.2017.01.009

Bernier R, Golzio C, Xiong B, Stessman HA, Coe BP, Penn O, Witherspoon K, Gerdts J, Baker C, Vulto-van Silfhout AT, Schuurs-Hoeijmakers JH, Fichera M, Bosco P, Buono S, Alberti A, Failla P, Peeters H, Steyaert J, Vissers LELM, Francescatto L, Mefford HC, Rosenfeld JA, Bakken T, O'Roak BJ, Pawlus M, Moon R, Shendure J, Amaral DG, Lein E, Rankin J, Romano C, de Vries BBA, Katsanis N, Eichler EE, 2014, Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development, Cell, 158(2):263-76, doi: 10.1016/j.cell.2014.06.017

Bhalla K, Phillips HA, Crawford J, McKenzie OLD, Mulley JC, Eyre H, Gardner AE, Kremmidiotis G, Callen DF, 2004, The de novo chromosome 16 translocations of two patients with abnormal phenotypes (mental retardation and epilepsy) disrupt the A2BP1 gene, J Hum Genet., 49(6):308-11. doi: 10.1007/s10038-004-0145-4

Bobo WV, 2017, The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update, Mayo Clin Proc., 92(10):1532-51, doi: 10.1016/j.mayocp.2017.06.022 (*)

Bonni A, Brunet A, West AE, Datta SR, Takasu MA, Greenberg ME, 1999, Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms, Science, 286(5443):1358-62, doi: 10.1126/science.286.5443.1358

Boudry-Labis E, Demeer B, Le Caignec C, Isidor B, Mathieu-Dramard M, Plessis G, George AM, Taylor J, Aftimos S, Wiemer-Kruel A, Kohlhase J, Annerén G, Firth H, Simonic I, Vermeesch J, Thuresson AC, Copin H, Love DR, Andrieux J, 2013, A novel microdeletion syndrome at 9q21.13 characterised by mental retardation, speech delay, epilepsy and characteristic facial features, Eur J Med Genet., 56(3):163-70, doi: 10.1016/j.ejmg.2012.12.006

Bustin M, Trieschmann L, Postnikov YV, 1995, The HMG-14/-17 chromosomal protein family: architectural elements that enhance transcription from chromatin templates, Seminars in Cell Biology, 247-255:1043-4682, doi: 10.1006/scel.1995.0033 (*)

Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, Miles JH, Wang CH, Stratton R, Pilarski R, Eng C, 2005, Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations, J Med Genet., 42(4):318-21, doi: 10.1136/jmg.2004.024646

Cappi C, Oliphant ME, Péter Z, Zai G, Conceição do Rosário M, Sullivan CAW, Gupta AR, Hoffman EJ, Virdee M, Olfson E, Abdallah SB, Willsey AJ, Shavitt RG, Miguel EC, Kennedy JL, Richter MA, Fernandez TV, 2020, De Novo Damaging DNA Coding Mutations Are Associated With Obsessive-Compulsive Disorder and Overlap With Tourette's Disorder and Autism, Biol Psychiatry, 87(12):1035-44, doi: 10.1016/j.biopsych.2019.09.029

Carlberg C, Hooft van Huijsduijnen R, Staple JK, DeLamarter JF, Becker-André M, 1994 RZRs, a new family of retinoid-related orphan receptors that function as both monomers and homodimers, Mol Endocrinol., 8(6):757-70, doi: 10.1210/mend.8.6.7935491

Caracci MO, Avila ME, Espinoza-Cavieres FA, López HR, Ugarte GD, De Ferrari GV, 2021, Wnt/β-catenin-dependent transcription in autism spectrum disorders, Frontiers in Molecular Neuroscience, 1662-5099, doi: 10.3389/fnmol.2021.764756 (*)

Carreira-Rosario A, Bhargava V, Hillebrand J, Kollipara RK, Ramaswami M, Buszczak M, 2016, Repression of Pumilio Protein Expression by Rbfox1 Promotes Germ Cell Differentiation, Dev Cell, 36(5):562-71, doi: 10.1016/j.devcel.2016.02.010

Chambi-Rocha A, Cabrera-Domínguez ME, Domínguez-Reyes A, 2018, Breathing mode influence on craniofacial development and head posture, J Pediatr (Rio J), 94(2):123-30, doi: 10.1016/j.jped.2017.05.007

Courchesne E, Redcay E, Morgan JT, Kennedy DP, 2005, Autism at the beginning: microstructural and growth abnormalities underlying the cognitive and behavioral phenotype of autism. Dev Psychopathol., 17(3):577-97, doi: 10.1017/S0954579405050285 (*)

Cull-Candy SG, Farrant M, 2021, Ca2+ -permeable AMPA receptors and their auxiliary subunits in synaptic plasticity and disease, J Physiol., 599(10):2655-71, doi: 10.1113/JP279029

Dean K, Murray RM, 2005, Environmental risk factors for psychosis, Dialogues Clin Neurosci., 7(1):69-80, doi: 10.31887/DCNS.2005.7.1/kdean (*)

De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, Kou Y, Liu L, Fromer M, Walker S, Singh T, Klei L, Kosmicki J, Shih-Chen F, Aleksic B, Biscaldi M, Bolton PF, Brownfeld JM, Cai J, Campbell NG, Carracedo A, Chahrour MH, Chiocchetti AG, Coon H, Crawford EL, Curran SR, Dawson G, Duketis E, Fernandez BA, Gallagher L, Geller E, Guter SJ, Hill RS, Ionita-Laza J, Jimenz Gonzalez P, Kilpinen H, Klauck SM, Kolevzon A, Lee I, Lei I, Lei J, Lehtimäki T, Lin CF, Ma'ayan A, Marshall CR, McInnes AL, Neale B, Owen MJ, Ozaki N, Parellada M, Parr JR, Purcell S, Puura K, Rajagopalan D, Rehnström K, Reichenberg A, Sabo A, Sachse M, Sanders SJ, Schafer C, Schulte-Rüther M, Skuse D, Stevens C, Szatmari P, Tammimies K, Valladares O, Voran A, Li-San W, Weiss LA, Willsey AJ, Yu TW, Yuen RK; DDD Study; Homozygosity Mapping Collaborative for Autism; UK10K Consortium; Cook EH, Freitag CM, Gill M, Hultman CM, Lehner T, Palotie A, Schellenberg GD, Sklar P, State MW, Sutcliffe JS, Walsh CA, Scherer SW, Zwick ME, Barett JC, Cutler DJ, Roeder K, Devlin B, Daly MJ, Buxbaum JD, 2014, Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism, Nature, 515(7526):209-15, doi: 10.1038/nature13772

Deutsch CK, Hobbs K, Price SF, Gordon-Vaugh K, 2000, Skewing of the brain midline in schizophrenia, Neuroreport, 11(18):3985-8, doi: 10.1097/00001756-200012180-00016

Deutsch CK, Levy DL, Price SF, Bodkin JA, Boling L, Coleman MJ, Johnson F, Lerbinger J, Matthysse S, Holzman PS, 2015, Quantitative Measures of Craniofacial Dysmorphology in a Family Study of Schizophrenia and Bipolar Illness, Schizophr Bull., 41(6):1309-16, doi: 10.1093/schbul/sbv014

Doumpas N, Lampart F, Robinson MD, Lentini A, Nestor CE, Cantù C, Basler K, 2019, TCF/LEF dependent and independent transcriptional regulation of Wnt/β-catenin target genes, EMBO J., 38(2):98873, doi: 10.15252/embj.201798873

Falsaperla R, Pappalardo XG, Romano C, Marino SD, Corsello G, Ruggieri M, Parano E, Pavone P, 2020, Intronic Variant in CNTNAP2 Gene in a Boy With Remarkable Conduct Disorder, Minor Facial Features, Mild Intellectual Disability, and Seizures, Front Pediatr., 8:550, doi: 10.3389/fped.2020.00550

Furley AJ, Morton SB, Manalo D, Karagogeos D, Dodd J, Jessell TM, 1990, The axonal glycoprotein TAG-1 is an immunoglobulin superfamily member with neurite outgrowth-promoting activity, Cell, 61(1):157-70, doi: 10.1016/0092-8674(90)90223-2

Fu Y, Zhou N, Bai W, Sun Y, Chen X, Wang Y, Zhang M, Kou C, Yu Y, Yu Q, 2020, Association of the CACNA2D2 gene with schizophrenia in Chinese Han population. PeerJ., 8:8521, doi: 10.7717/peerj.8521

Gao B, Sekido Y, Maximov A, Saad M, Forgacs E, Latif F, Wei MH, Lerman M, Lee JH, Perez-Reyes E, Bezprozvanny I, Minna JD, 2000, Functional properties of a new voltage-dependent calcium channel alpha(2)delta auxiliary subunit gene (CACNA2D2), J Biol Chem., 275(16):12237-42, doi: 10.1074/jbc.275.16.12237

Global Burden of Disease, 2016, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, The Lancet, 390:1211-59

Goulding MD, Chalepakis G, Deutsch U, Erselius JR, Gruss P, 1991, Pax-3, a novel murine DNA binding protein expressed during early neurogenesis, EMBO J., 10(5):1135-47, doi: 10.1002/j.1460-2075.1991.tb08054.x

Grisham JR, Anderson TM, Sachdev PS, 2008, Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive disorder, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci., 258(2):107-16, doi: 10.1007/s00406-007-0789-0 (*)

Hachisuka A, Nakajima O, Yamazaki T, Sawada J, 2000, Developmental expression of opioid-binding cell adhesion molecule (OBCAM) in rat brain, Brain Res Dev Brain Res., 122(2):183-91, doi: 10.1016/s0165-3806(00)00072-9

Hall BK, 1999, The neural crest in development and evolution, Springer Science & Business Media, 152-167, doi:10.1007/978-1-4757-3064-7

Hart MJ, de los Santos R, Albert IN, Rubinfeld B, Polakis P, 1998, Downregulation of beta-catenin by human Axin and its association with the APC tumor suppressor, beta-catenin and GSK3 beta, Curr Biol., 8(10):573-81, doi: 10.1016/s0960-9822(98)70226-x

Hashimoto T, Maekawa S, Miyata S, 2009, IgLON cell adhesion molecules regulate synaptogenesis in hippocampal neurons, Cell Biochem Funct., 27(7):496-8, doi: 10.1002/cbf.1600

Hemmings G, 2004a, Schizophrenia, Lancet, 364(9442):1312-3, doi: 10.1016/S0140-6736(04)17181-X (*)

Hemmings G, Hemmings WA, 1978b, The Biological basis of schizophrenia, Springer Dordrecht, doi: 10.1007/978-94-011-6206-7

Henley JM, Wilkinson KA, 2016, Synaptic AMPA receptor composition in development, plasticity and disease, Nat Rev Neurosci., 17(6):337-50, doi: 10.1038/nrn.2016.37 (*)

Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, Kinsella A, Waddington JL, 2007, Three-dimensional laser surface imaging and geometric morphometrics resolve frontonasal dysmorphology in schizophrenia, Biol Psychiatry, 61(10):1187-94, doi: 10.1016/j.biopsych.2006.08.045

Hennessy RJ, Baldwin PA, Browne DJ, Kinsella A, Waddington JL, 2010, Frontonasal dysmorphology in bipolar disorder by 3D laser surface imaging and geometric morphometrics: comparisons with schizophrenia, Schizophr Res., 122(1-3):63-71, doi: 10.1016/j.schres.2010.05.001

Hyman SL, Levy SE, Myers SM, Council on children with disabilities, section on developmental and behavioral pediatrics, 2020, Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder, Pediatrics, 145(1):20193-447, doi: 10.1542/peds.2019-3447 (*)

Ihewulezi C, Saint-Jeannet JP, 2021, Function of chromatin modifier Hmgn1 during neural crest and craniofacial development, Genesis, 59(10):234-47, doi: 10.1002/dvg.23447

Iturbide A, Ruiz Tejada Segura ML, Noll C, Schorpp K, Rothenaigner I, Ruiz-Morales ER, Lubatti G, Agami A, Hadian K, Scialdone A, Torres-Padilla ME, 2021, Retinoic acid signaling is critical during the totipotency window in early mammalian development, Nat Struct Mol Biol., 28(6):521-32, doi: 10.1038/s41594-021-00590-w

Janoutová J, Janácková P, Serý O, Zeman T, Ambroz P, Kovalová M, Varechová K, Hosák L, Jirík V, Janout V, 2016, Epidemiology and risk factors of schizophrenia, Neuro Endocrinol Lett., 37(1):1-8 (*)

Ji T, Wu Y, Wang H, Wang J, Jiang Y, 2010, Diagnosis and fine mapping of a deletion in distal 11q in two Chinese patients with developmental delay, J Hum Genet., 55(8):486-9, doi: 10.1038/jhg.2010.51

Kelly BD, Lane A, Agartz I, Henriksson KM, McNeil TF, 2005, Craniofacial dysmorphology in Swedish schizophrenia patients, Acta Psychiatr Scand., 111(3):202-7, doi: 10.1111/j.1600-0447.2004.00473.x

Kiehl TR, Shibata H, Vo T, Huynh DP, Pulst SM, 2001, Identification and expression of a mouse ortholog of A2BP1, Mamm Genome, 12(8):595-601, doi: 10.1007/s00335-001-2056-4

Laudet V, Adelmant G, 1995, Nuclear receptors. Lonesome orphans, Curr Biol., 5(2):124-7, doi: 10.1016/s0960-9822(95)00031-5 (*)

Lee JA, Tang ZZ, Black DL, 2009, An inducible change in Fox-1/A2BP1 splicing modulates the alternative splicing of downstream neuronal target exons. Genes Dev., 23(19):2284-93, doi: 10.1101/gad.1837009

MacDonald BT, He X, 2012, Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/β-catenin signaling, Cold Spring Harb Perspect Biol., 4(12):78-80, doi: 10.1101/cshperspect.a007880 (*)

Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, Carta M, Doneddu G, Fadda R, Zavattari P, 2020, An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity, Int J Mol Sci., 21(21):82-90, doi: 10.3390/ijms21218290 (*)

Mas S, Plana MT, Castro-Fornieles J, Gassó P, Lafuente A, Moreno E, Martinez E, Milà M, Lazaro L, 2013, Common genetic background in anorexia nervosa and obsessive compulsive disorder: preliminary results from an association study, J Psychiatr Res., 47(6):747-54, doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.015

McGrath CL, Glatt SJ, Sklar P, Le-Niculescu H, Kuczenski R, Doyle AE, Biederman J, Mick E, Faraone SV, Niculescu AB, Tsuang MT, 2009, Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder, BMC Psychiatry, 9:70, doi: 10.1186/1471-244X-9-70

Meehan RR, Lewis JD, McKay S, Kleiner EL, Bird AP, 1989, Identification of a mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs, Cell, 58(3):499-507, doi: 10.1016/0092-8674(89)90430-3

Medina MA, Andrade VM, Caracci MO, Avila ME, Verdugo DA, Vargas MF, Ugarte GD, Reyes AE, Opazo C, De Ferrari GV, 2018, Wnt/β-catenin signaling stimulates the expression and synaptic clustering of the autism-associated Neuroligin 3 gene, Transl Psychiatry, 8(1):45, doi: 10.1038/s41398-018-0093-y

Miguet M, Faivre L, Amiel J, Nizon M, Touraine R, Prieur F, Pasquier L, Lefebvre M, Thevenon J, Dubourg C, Julia S, Sarret C, Remerand G, Francannet C, Laffargue F, Boespflug-Tanguy O, David A, Isidor B, Vigneron J, Leheup B, Lambert L, Philippe C, Béri-Dexheimer M, Cuisset JM, Andrieux J, Plessis G, Toutain A, Guibaud L, Cormier-Daire V, Rio M, Bonnefont JP, Echenne B, Journel H, Burglen L, Chantot-Bastaraud S, Bienvenu T, Baumann C, Perrin L, Drunat S, Jouk PS, Dieterich K, Devillard F, Lacombe D, Philip N, Sigaudy S, Moncla A, Missirian C, Badens C, Perreton N, Thauvin-Robinet C, AChro-Puce R, Pedespan JM, Rooryck C, Goizet C, Vincent-Delorme C, Duban-Bedu B, Bahi-Buisson N, Afenjar A, Maincent K, Héron D, Alessandri JL, Martin-Coignard D, Lesca G, Rossi M, Raynaud M, Callier P, Mosca-Boidron AL, Marle N, Coutton C, Satre V, Caignec CL, Malan V, Romana S, Keren B, Tabet AC, Kremer V, Scheidecker S, Vigouroux A, Lackmy-Port-Lis M, Sanlaville

D, Till M, Carneiro M, Gilbert-Dussardier B, Willems M, Van Esch H, Portes VD, El Chehadeh S, 2018, Further delineation of the MECP2 duplication syndrome phenotype in 59 French male patients, with a particular focus on morphological and neurological features, J Med Genet., 55(6):359-71, doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104956

Moosmang S, Haider N, Klugbauer N, Adelsberger H, Langwieser N, Müller J, Stiess M, Marais E, Schulla V, Lacinova L, Goebbels S, Nave KA, Storm DR, Hofmann F, Kleppisch T, 2005, Role of hippocampal Cav1.2 Ca2+ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory, J Neurosci., 25(43):9883-92, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1531-05.2005

Nakahata S, Kawamoto S, 2005, Tissue-dependent isoforms of mammalian Fox-1 homologs are associated with tissue-specific splicing activities. Nucleic Acids Res., 33(7):2078-89, doi: 10.1093/nar/gki338

Nam CI, Chen L, 2005, Postsynaptic assembly induced by neurexin-neuroligin interaction and neurotransmitter, Proc Natl Acad Sci U S A, 102(17):6137-42, doi: 10.1073/pnas.0502038102

Naqvi S, Sleyp Y, Hoskens H, Indencleef K, Spence JP, Bruffaerts R, Radwan A, Eller RJ, Richmond S, Shriver MD, Shaffer JR, Weinberg SM, Walsh S, Thompson J, Pritchard JK, Sunaert S, Peeters H, Wysocka J, Claes P, 2021, Shared heritability of human face and brain shape, Nat Genet., 53(6):830-39, doi: 10.1038/s41588-021-00827-w (*)

Nishiyama M, Skoultchi AI, Nakayama KI, 2012, Histone H1 recruitment by CHD8 is essential for suppression of the Wnt-β-catenin signaling pathway, Mol Cell Biol., 32(2):501-12, doi: 10.1128/MCB.06409-11

Noborn F, Sterky FH, 2023 Role of neurexin heparan sulfate in the molecular assembly of synapses - expanding the neurexin code?, FEBS J., 290(2):252-65, doi: 10.1111/febs.16251 (*)

Noor A, Lionel AC, Cohen-Woods S, Moghimi N, Rucker J, Fennell A, Thiruvahindrapuram B, Kaufman L, Degagne B, Wei J, Parikh SV, Muglia P, Forte J, Scherer SW, Kennedy JL, Xu W, McGuffin P, Farmer A, Strauss J, Vincent JB, 2014, Copy number variant study of bipolar disorder in Canadian and UK populations implicates synaptic genes, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet., 165B(4):303-13, doi: 10.1002/ajmg.b.32232

Ohashi K, 2015, Roles of cofilin in development and its mechanisms of regulation, Dev Growth Differ., 57(4):275-90, doi: 10.1111/dgd.12213 (*)

Oleari R, Lettieri A, Manzini S, Paganoni A, André V, Grazioli P, Busnelli M, Duminuco P, Vitobello A, Philippe C, Bizaoui V, Storr HL, Amoruso F, Memi F, Vezzoli V, Massa V, Scheiffele P, Howard SR, Cariboni A, 2023, Autism-linked NLGN3 is a key regulator of gonadotropin-releasing hormone deficiency, Dis Model Mech., 16(3):49996, doi: 10.1242/dmm.049996

O'Leary A, Fernàndez-Castillo N, Gan G, Yang Y, Yotova AY, Kranz TM, Grünewald L, Freudenberg F, Antón-Galindo E, Cabana-Domínguez J, Harneit A, Schweiger JI, Schwarz K, Ma R, Chen J, Schwarz E, Rietschel M, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Pané-Farré CA, Kircher T, Hamm AO, Burguera D, Mota NR, Franke B, Schweiger S, Winter J, Heinz A, Erk S, Romanczuk-Seiferth N, Walter H, Ströhle A, Fehm L, Fydrich T, Lueken U, Weber H, Lang T, Gerlach AL, Nöthen MM, Alpers GW, Arolt V, Witt S, Richter J, Straube B, Cormand B, Slattery DA, Reif A, 2022, Behavioural and functional evidence revealing the role of RBFOX1 variation in multiple psychiatric disorders and traits., Mol Psychiatry, 27(11):4464-73, doi: 10.1038/s41380-022-01722-4

Orford K, Crockett C, Jensen JP, Weissman AM, Byers SW, 1997, Serine phosphorylation-regulated ubiquitination and degradation of beta-catenin, J Biol Chem., 272(40):24735-8, doi: 10.1074/jbc.272.40.24735

Peles E, Salzer JL, 2000, Molecular domains of myelinated axons. Curr Opin Neurobiol., 10(5):558-65, doi: 10.1016/s0959-4388(00)00122-7 (*)

Pfister D, Yu C, Kim DS, Li J, Drewing A, Li L, 2016, Zebrafish Olfacto-Retinal Centrifugal Axon Projection and Distribution: Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone and Dopaminergic Signaling, Dev Neurosci., 38(1):27-33, doi: 10.1159/000439524

Poliak S, Gollan L, Martinez R, Custer A, Einheber S, Salzer JL, Trimmer JS, Shrager P, Peles E, 1999, Caspr2, a new member of the neurexin superfamily, is localized at the juxtaparanodes of myelinated axons and associates with K+ channels, Neuron, 24(4):1037-47, doi: 10.1016/s0896-6273(00)81049-1

Ramocki MB, Peters SU, Tavyev YJ, Zhang F, Carvalho CM, Schaaf CP, Richman R, Fang P, Glaze DG, Lupski JR, Zoghbi HY, 2009, Autism and other neuropsychiatric symptoms are prevalent in individuals with MeCP2 duplication syndrome, Ann Neurol., 66(6):771-82, doi: 10.1002/ana.21715

Rapin I, 1995, Autistic regression and disintegrative disorder: how important the role of epilepsy?, Semin Pediatr Neurol., 2(4):278-85, doi: 10.1016/s1071-9091(95)80007-7 (*)

Rasband MN, Park EW, Zhen D, Arbuckle MI, Poliak S, Peles E, Grant SG, Trimmer JS., 2002, Clustering of neuronal potassium channels is independent of their interaction with PSD-95, J Cell Biol., 159(4):663-72, doi: 10.1083/jcb.200206024

Riccio A, Ahn S, Davenport CM, Blendy JA, Ginty DD, 1999 Mediation by a CREB family transcription factor of NGF-dependent survival of sympathetic neurons, Science, 286(5448):2358-61, doi: 10.1126/science.286.5448.2358

Rinaldi B, Ge YH, Freri E, Tucci A, Granata T, Estienne M, Sun JH, Gérard B, Bayat A, Efthymiou S, Gervasini C, Shi YS, Houlden H, Marchisio P, Milani D, 2022, Myoclonic status epilepticus and cerebellar hypoplasia associated with a novel variant in the GRIA3 gene, Neurogenetics, 23(1):27-35, doi: 10.1007/s10048-021-00666-1

Saraiva LC, Cappi C, Simpson HB, Stein DJ, Viswanath B, van den Heuvel OA, Reddy YJ, Miguel EC, Shavitt RG, 2020, Cutting-edge genetics in obsessive-compulsive disorder, Fac Rev., 9:30, doi: 10.12703/r/9-30 (*)

Schaaf CP, Boone PM, Sampath S, Williams C, Bader PI, Mueller JM, Shchelochkov OA, Brown CW, Crawford HP, Phalen JA, Tartaglia NR, Evans P, Campbell WM, Tsai AC, Parsley L, Grayson SW, Scheuerle A, Luzzi CD, Thomas SK, Eng PA, Kang SH, Patel A, Stankiewicz P, Cheung SW, 2012, Phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations of NRXN1 exon deletions, Eur J Hum Genet., 20(12):1240-7, doi: 10.1038/ejhg.2012.95

Schaeren-Wiemers N, André E, Kapfhammer JP, Becker-André M, 1997, The expression pattern of the orphan nuclear receptor RORbeta in the developing and adult rat nervous system suggests a role in the processing of sensory information and in circadian rhythm, Eur J Neurosci., 9(12):2687-701 doi: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01698.x

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014, Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci, Nature, 511(7510):421-7, doi: 10.1038/nature13595

Schwarz N, Hahn A, Bast T, Müller S, Löffler H, Maljevic S, Gaily E, Prehl I, Biskup S, Joensuu T, Lehesjoki AE, Neubauer BA, Lerche H, Hedrich UBS, 2016, Mutations in the sodium channel gene SCN2A cause neonatal epilepsy with late-onset episodic ataxia, J Neurol., 263(2):334-43, doi: 10.1007/s00415-015-7984-0.

Selleck MA, Bronner-Fraser M, 1995, Origins of the avian neural crest: the role of neural plate-epidermal interactions. Development, 121(2):525-38, doi: 10.1242/dev.121.2.525.

Shaffer JR, Orlova E, Lee MK, Leslie EJ, Raffensperger ZD, Heike CL, Cunningham ML, Hecht JT, Kau CH, Nidey NL, Moreno LM, Wehby GL, Murray JC, Laurie CA, Laurie CC, Cole J, Ferrara T, Santorico S, Klein O, Mio W, Feingold E, Hallgrimsson B, Spritz RA, Marazita ML, Weinberg SM, 2016, Genome-Wide Association Study Reveals Multiple Loci Influencing Normal Human Facial Morphology, PLoS Genet., 12(8):1006-149, doi: 10.1371/journal.pgen.1006149

Shen Y, Dies KA, Holm IA, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, Miller KJ, Frazier JA, Silverstein I, Picker J, Weissman L, Raffalli P, Jeste S, Demmer LA, Peters HK, Brewster SJ, Kowalczyk SJ, Rosen-Sheidley B, McGowan C, Duda AW 3rd, Lincoln SA, Lowe KR, Schonwald A, Robbins M, Hisama F, Wolff R, Becker R, Nasir R, Urion DK, Milunsky JM, Rappaport L, Gusella JF, Walsh CA, Wu BL, Miller DT, 2010, Autism Consortium Clinical Genetics/DNA Diagnostics Collaboration, Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders, Pediatrics, 125(4):727-35, doi: 10.1542/peds.2009-1684

Shi Y, Pontrello CG, DeFea KA, Reichardt LF, Ethell IM, 2009, Focal adhesion kinase acts downstream of EphB receptors to maintain mature dendritic spines by regulating cofilin activity, J Neurosci., 29(25):8129-42, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4681-08.2009

Shi Y, Ye D, Huang R, Xu Y, Lu P, Chen H, Huang J, 2020, Down Syndrome Critical Region 1 Reduces Oxidative Stress-Induced Retinal Ganglion Cells Apoptosis via CREB-Bcl-2 Pathway, Invest Ophthalmol Vis Sci., 61(12):23, doi: 10.1167/iovs.61.12.23

Sterky FH, Trotter JH, Lee SJ, Recktenwald CV, Du X, Zhou B, Zhou P, Schwenk J, Fakler B, Südhof TC, 2017, Carbonic anhydrase-related protein CA10 is an evolutionarily conserved pan-neurexin ligand, Proc Natl Acad Sci U S A, 114(7):1253-62, doi: 10.1073/pnas.1621321114

Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, Stephan DA, Morton DH, 2006, Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2, N Engl J Med., 354(13):1370-1407, doi: 10.1056/NEJMoa052773

Tassano E, Alpigiani MG, Calcagno A, Salvati P, De Miglio L, Fiorio P, Cuoco C, Gimelli G., 2015, Clinical and molecular delineation of a 16p13.2p13.13 microduplication, Eur J Med Genet., 58(3):194-8, doi: 10.1016/j.ejmg.2014.12.016

Tate PH, Bird AP, 1993, Effects of DNA methylation on DNA-binding proteins and gene expression, Curr Opin Genet Dev., 3(2):226-31, doi: 10.1016/0959-437x(93)90027-m (*)

Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM, 1998, Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts, Science, 282(5391):1145-7, doi: 10.1126/science.282.5391.1145

Todarello G, Feng N, Kolachana BS, Li C, Vakkalanka R, Bertolino A, Weinberger DR, Straub RE, 2014, Incomplete penetrance of NRXN1 deletions in families with schizophrenia, Schizophr Res., 155(1-3):1-7, doi: 10.1016/j.schres.2014.02.023

Tortelote GG, Reis RR, de Almeida Mendes F, Abreu JG, 2017, Complexity of the Wnt/β-catenin pathway: Searching for an activation modell, Cell Signal, 40:30-43, doi: 10.1016/j.cellsig.2017.08.008 (*)

Tripi G, Roux S, Matranga D, Maniscalco L, Glorioso P, Bonnet-Brilhault F, Roccella M, 2019, Cranio-Facial Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorders (ASD), J Clin Med., 8(5):641, doi: 10.3390/jcm8050641

Tye KM, Mirzabekov JJ, Warden MR, Ferenczi EA, Tsai HC, Finkelstein J, Kim SY, Adhikari A, Thompson KR, Andalman AS, Gunaydin LA, Witten IB, Deisseroth K, 2013, Dopamine neurons modulate neural encoding and expression of depression-related behaviour, Nature, 493(7433):537-41, doi: 10.1038/nature11740

Umeda-Yano S, Hashimoto R, Yamamori H, Weickert CS, Yasuda Y, Ohi K, Fujimoto M, Ito A, Takeda M, 2014, Expression analysis of the genes identified in GWAS of the postmortem brain tissues from patients with schizophrenia, Neurosci Lett., 568:12-6, doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.031

Ushkaryov YA, Petrenko AG, Geppert M, Südhof TC, 1992, Neurexins: synaptic cell surface proteins related to the alpha-latrotoxin receptor and laminin, Science, 257(5066):50-6, doi: 10.1126/science.1621094

Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M, Eussen BH, Heutink P, Oostra BA, 2003, Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder, Genomics, 82(1):1-9, doi: 10.1016/s0888-7543(03)00097-1

Viñas-Jornet M, Esteba-Castillo S, Gabau E, Ribas-Vidal N, Baena N, San J, Ruiz A, Coll MD, Novell R, Guitart M, 2014, A common cognitive, psychiatric, and dysmorphic phenotype in carriers of NRXN1 deletion, Mol Genet Genomic Med., 2(6):512-21, doi: 10.1002/mgg3.105

Wang YR, Chang SH, Ma XM, Li JY, Zhang RX, Fang JQ, 2021a, Correlational research on facial and clinical characteristics of adolescents with obsessive-compulsive disorder, BMC Psychiatry, 21(1):623, doi: 10.1186/s12888-021-03612-5

Wang Y, Song L, Zhou CJ, 2011b, The canonical Wnt/β-catenin signaling pathway regulates Fgf signaling for early facial development, Dev Biol., 349(2):250-60, doi: 10.1016/j.ydbio.2010.11.004

West AE, Chen WG, Dalva MB, Dolmetsch RE, Kornhauser JM, Shaywitz AJ, Takasu MA, Tao X, Greenberg ME, 2001, Calcium regulation of neuronal gene expression, Proc Natl Acad Sci U S A, 98(20):11024-31, doi: 10.1073/pnas.191352298 (*)

Winston JT, Strack P, Beer-Romero P, Chu CY, Elledge SJ, Harper JW, 1999, The SCFbeta-TRCP-ubiquitin ligase complex associates specifically with phosphorylated destruction motifs in IkappaBalpha and beta-catenin and stimulates IkappaBalpha ubiquitination in vitro, Genes Dev., 13(3):270-83, doi: 10.1101/gad.13.3.270

Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, Lesca G, Ville D, Milh M, Villard L, Afenjar A, Chantot-Bastaraud S, Mignot C, Lardennois C, Nava C, Schwarz N, Gérard M, Perrin L, Doummar D, Auvin S, Miranda MJ, Hempel M, Brilstra E, Knoers N, Verbeek N, van Kempen M, Braun KP, Mancini G, Biskup S, Hörtnagel K, Döcker M, Bast T, Loddenkemper T, Wong-Kisiel L, Baumeister FM, Fazeli W, Striano P, Dilena R, Fontana E, Zara F, Kurlemann G, Klepper J, Thoene JG, Arndt DH, Deconinck N, Schmitt-Mechelke T, Maier O, Muhle H, Wical B, Finetti C, Brückner R, Pietz J, Golla G, Jillella D, Linnet KM, Charles P, Moog U, Õiglane-Shlik E, Mantovani JF, Park K, Deprez M, Lederer D, Mary S, Scalais E, Selim L, Van Coster R, Lagae L, Nikanorova M, Hjalgrim H, Korenke GC, Trivisano M, Specchio N, Ceulemans B, Dorn T, Helbig KL, Hardies K, Stamberger H, de Jonghe P, Weckhuysen S, Lemke JR, Krägeloh-Mann I, Helbig I, Kluger G, Lerche H, Møller RS, 2017, Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders, Brain., 140(5):1316-36, doi: 10.1093/brain/awx054

Xavier GM, Sharpe PT, Cobourne MT, 2009, Scube1 is expressed during facial development in the mouse, J Exp Zool B Mol Dev Evol., 312B(5):518-24, doi: 10.1002/jez.b.21260

Xu M, Qi S, Calhoun V, Dai J, Yu B, Zhang K, Pei M, Li C, Wei Y, Jiang R, Zhi D, Huang Z, Qiu Z, Liang Z, Sui J, 2022, Aberrant brain functional and structural developments in MECP2 duplication rats, Neurobiol Dis., 173:1058-38, doi: 10.1016/j.nbd.2022.105838

Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, Komuves LG, Tomlinson JE, Topper JN, 2002, Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium, J Biol Chem., 277(48):46364-73, doi: 10.1074/jbc.M207410200

Yeo GW, Coufal NG, Liang TY, Peng GE, Fu XD, Gage FH, 2009, An RNA code for the FOX2 splicing regulator revealed by mapping RNA-protein interactions in stem cells. Nat Struct Mol Biol., 16(2):130-7, doi: 10.1038/nsmb.1545

Yeo GW, Xu X, Liang TY, Muotri AR, Carson CT, Coufal NG, Gage FH, 2007, Alternative splicing events identified in human embryonic stem cells and neural progenitors, PLoS Comput Biol., 3(10):1951-67, doi: 10.1371/journal.pcbi.0030196

Zechi-Ceide RM, Rodrigues MG, Jehee FS, Kokitsu-Nakata NM, Passos-Bueno MR, Guion-Almeida ML, 2012 Saethre-Chotzen phenotype with learning disability and hyper IgE phenotype in a patient due to complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 3 and 7, Am J Med Genet A., 158A(7):1680-5, doi: 10.1002/ajmg.a.35367

Zhang T, Zhu L, Ni T, Liu D, Chen G, Yan Z, Lin H, Guan F, Rice JP, 2018a, Voltage-gated calcium channel activity and complex related genes and schizophrenia: A systematic investigation based on Han Chinese population, J Psychiatr Res., 106:99-105, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.09.020

Zhang W, Rohlmann A, Sargsyan V, Aramuni G, Hammer RE, Südhof TC, Missler M., 2005, Extracellular domains of alpha-neurexins participate in regulating synaptic transmission by selectively affecting N- and P/Q-type Ca2+ channels, J Neurosci., 25(17):4330-42. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0497-05Zhang Y, Sun X, Zhang Y, Kang Z, Cai L, Ding J, Lu M, Hu G, 2022b, GPBAR1 preserves neurite and synapse of dopaminergic neurons via RAD21-OPCML signaling: Role in preventing Parkinson's disease in mouse model and human patients, Pharmacol Res., 184:1064-59, doi: 10.1016/j.phrs.2022.106459

Zhang Z, Ye M, Li Q, You Y, Yu H, Ma Y, Mei L, Sun X, Wang L, Yue W, Li R, Li J, Zhang D, 2019c, The Schizophrenia Susceptibility Gene OPCML Regulates Spine Maturation and Cognitive Behaviors through Eph-Cofilin Signaling, Cell Rep., 29(1):49-61, doi: 10.1016/j.celrep.2019.08.091

Zhu F, Ju Y, Wang W, Wang Q, Guo R, Ma Q, Sun Q, Fan Y, Xie Y, Yang Z, Jie Z, Zhao B, Xiao L, Yang L, Zhang T, Feng J, Guo L, He X, Chen Y, Chen C, Gao C, Xu X, Yang H, Wang J, Dang Y, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Jia H, Ma X, 2020, Metagenome-wide association of gut microbiome features for schizophrenia, Nat Commun.,11(1):161-2, doi: 10.1038/s41467-020-15457-9

Přehledová články označeny: (*)