

Síndrome de Tourette: aspectos genéticos atuais

Tourette syndrome: recent genetic aspects

Débora Marques de Miranda¹, Marco Aurélio Romano-Silva², Antônio Lúcio Teixeira³.

RESUMO

A Síndrome de Gilles de la Tourette (ST) é uma entidade neuropsiquiátrica caracterizada pela presença de tics e com importante componente hereditário. Muitos grupos vem estudando os aspectos genéticos da ST, mas frequentemente os achados não se sustentam em estudos subsequentes e fica clara toda a dificuldade em estabelecer os genes relacionados com a ST. Entretanto, no último ano foi publicado estudo que correlaciona mutação no gene da Slit and Trk-like family member 1 (SLITRK1) com a presença ST em um pequeno grupo de pacientes. Esse gene codifica a proteína SLITRK1 que é homóloga às proteínas SLIT e o receptor de tirosina cinase (TRK). A família das proteínas SLIT estão envolvidos no direcionamento axonal durante o cruzamento da linha média na medula vertebral. Enquanto o receptor de TRK acelera a diferenciação induzida pelo fator de crescimento neuronal. A SLITRK aparentemente está envolvida no crescimento de dendritos e axônios. Faltam estudos que avaliem a presença de mutações no gene da SLITRK1 em outras populações, assim como que avaliem a possibilidade de alteração de outros genes dessa via de sinalização. Entretanto, caso se confirmem as alterações no gene da SLITRK1, ou de genes correlacionados, o entendimento e o estudo de ST passará a envolver o direcionamento axonal e especialmente as proteínas da via SLITRK-SLIT-ROBO.

Unitermos: Síndrome de Tourette, Genética, Tiques.

Citação: Miranda DM, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Síndrome de Tourette: aspectos genéticos atuais. Rev Neurocienc 2007; 15(1):83-86.

SUMMARY

Gilles de la Tourette Syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder characterized by the presence of tics and with a strong hereditary component. Genetic aspects of GTS have been studied and most of genetic findings are not reproducible in the subsequent studies. However, recently it was published a study where mutations in the Slit and Trk-like family member 1 (SLITRK1) gene were found in a few individuals with GTS. This gene codifies a SLITRK1 protein that is homologous to the SLIT protein and tyrosine kinase receptor (TRK). The family of SLIT proteins regulates the axonal guidance and the crossing-over at the spinal cord. The TRK accelerates neural growth factor-induced differentiation pathways. Apparently, the SLITRK1 protein is involved in the growth of dendrites and axons. More studies are necessary to evaluate changes in the SLITRK1 gene in other human populations, also other genes from this pathway should be studied in order to determine the putative role of SLITRK gene in the pathogenesis of GTS.

Keywords: Tourette Syndrome, Genetics, Tics.

Citation: Miranda DM, Romano-Silva MA, Teixeira AL. Tourette syndrome: recent genetic aspects. Rev Neurocienc 2007; 15(1):83-86.

Trabalho realizado nos Departamentos de Saúde Mental, Farmacologia e Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais

1. Médica pediatra, doutora em Farmacologia Bioquímica e Molecular, pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da Universidade de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

2. Médico Psiquiatra, Doutor em Bioquímica, Livre-docente em Psiquiatria, Professor Associado do Departamento de Saúde Mental da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

3. Médico Psiquiatra e Neurologista, Doutor em Biologia Celular, Professor doutor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais

Endereço para Correspondência: Marco A Romano-Silva -Dept de Saúde Mental – Faculdade de Medicina – UFMG -Av Alfredo Balena, 190 -30130-100 Belo Horizonte-MG -e-mail: romano-silva@ufmg.br

Trabalho recebido em 10/05/2006 • Revisão: de 11/06/2006 a 30/07/2006 • Aprovado em 31/07/2006 • Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Gilles de la Tourette (ST) é uma entidade neuropsiquiátrica caracterizada pela presença de um ou, mais frequentemente, múltiplos tiques motores associados a um ou mais tiques vocais por, pelo menos, um ano, sem um período superior a 3 meses sem tiques^{1,2}.

Os tiques são vocalizações e/ou movimentos anormais frequentemente descritos como involuntários, repentinos, rápidos, repetitivos, arrítmicos e estereotipados^{1,3,4}. Os tiques motores podem envolver um músculo específico, pequenos grupos musculares ou vários grupos musculares agindo coordenadamente⁵. Os tiques são modulados por estados emocionais, sendo exacerbados em situações de fadiga e de ansiedade, e minimizados durante o sono e nos momentos de concentração¹.

O presente trabalho tem como objetivo rever a literatura sobre a etiopatogênese da ST, enfatizando o papel da genética: desde a dificuldade histórica de se estabelecer o envolvimento específico de fatores genéticos na ST, até os recentes achados que, apesar de incipientes, mudam as perspectivas de pesquisa na área.

Clínica e história natural da Síndrome de Tourette

A ST manifesta-se por volta dos 6 anos de idade e tem curso variável, tendendo a diminuir tanto a frequência quanto a gravidade durante a puberdade ou nos primeiros anos da vida adulta^{1,6,7}. Um importante estudo de seguimento de 58 adolescentes e adultos jovens com idade entre 15 e 25 anos mostrou que os tiques desaparecem em 26% dos casos, diminuem em 46%, permanecem estáveis em 14% e aumentam em 14% dos afetados⁸.

Em relação à sua relevância epidemiológica, a ST deixou de ser considerada rara nos últimos anos. Entre crianças, a prevalência de ST alcança cerca de 50 por 10.000, sendo que alguns estudos recentes apontam mais de 100 casos por 10.000 crianças⁵. Em adultos, acomete de 0,5 a 4,3 indivíduos por 10.000, refletindo a redução da prevalência do transtorno com a idade⁶.

A ST apresenta-se, freqüentemente, associada a um amplo espectro de transtornos comportamentais e psiquiátricos. Atualmente, acredita-se que apenas 15% dos pacientes com ST não apresentam co-morbidades psiquiátricas. As desordens mais comumente associadas são o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)^{1,4}. A co-morbidade entre TOC e ST varia entre 20-60%, existindo estudos que apontam até 90% de co-morbidade com sintomas obsessivo-compulsivos¹⁰. Em crianças e adolescentes, a co-morbidade entre ST e TOC foi de 41%, enquanto a co-morbidade entre ST e TDAH foi de 12%, e a associação das três entidades foi de 23,5%^{4,6,7, 11,12}.

Vários estudos mostram ainda um aumento da incidência de transtornos de humor e de ansiedade nos pacientes com ST1. Além dessas manifestações psiquiátricas, podem estar presentes ainda comportamento de auto-mutilação, transtornos de personalidade, comportamentos agressivos e anti-sociais, transtorno de conduta e dificuldade de aprendizagem⁴. Dentre as co-morbidades neurológicas ressalta-se a ocorrência de migrânea nos pacientes com ST, numa freqüência muitas vezes maior que na população em geral, chegando a alcançar 25% dos pacientes com ST¹³.

As conseqüências sociais da ST são variadas. Por exemplo, no trabalho de Pappert et al.⁷, constatou-se que 52% das crianças com diagnóstico de ST apresentavam alterações sociais ou educacionais sendo que: 39% requereram salas de estudo especiais, 10% estavam atrasados na escola em, pelo menos, um ano e 29% apresentaram problemas disciplinares. Já na vida adulta, 32% dos pacientes têm problemas sócio-educacionais. No momento da entrevista, apenas 71% estavam empregados. Dentre os pacientes com problemas sócio-educacionais durante a infância, 50% persistem com alterações sociais durante a vida adulta⁷.

Etiopatogênese da Síndrome de Tourette

A etiopatogênese da ST ainda é controversa. Estudos de neuroimagem estrutural e funcional, assim como investigações anátomo-patológicas atuais, sugerem fortemente o envolvimento de circuitos córtico-estriato-tálamo-corticais (ou fronto-estriatais) na gênese dos tiques e alterações comportamentais na ST¹. Mas o que determinaria a disfunção/lesão desses circuitos?

Vários fatores foram propostos como possivelmente envolvidos, incluindo alterações peri-natais, fatores auto-imunes, especialmente após infecção por estreptococos, além de fatores genéticos.

Alguns grupos de pesquisa consideram que parte dos pacientes com ST integraria a entidade clínica denominada PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection). Esses autores propõem que auto-anticorpos produzidos contra o *Streptococcus beta-hemolítico* do grupo A de Lancefield teriam reação cruzada com o tecido neuronal dos núcleos da base gerando os tiques e os sintomas comportamentais^{14,15}. Entretanto, vários aspectos dessa entidade continuam controversos, entre eles: não é clara a relação entre a infecção pelo *Streptococcus* e o desenvolvimento dos sintomas, os auto-anticorpos são variavelmente detectados no soro/plasma dos pacientes conforme o grupo de pesquisadores ou a metodologia empregada. Outro aspecto que deve ser apontado é que mesmo os anticorpos detectados podem ser decorrentes de uma resposta imune dirigida à lesão tecidual anterior e não como os fatores determinantes da lesão. Sendo assim, são necessários mais estudos, inclusive com investigação de outros fatores imunológicos, não

somente anticorpos, para entendermos o papel da imunologia na ST¹⁶.

Em relação aos fatores perinatais, o trabalho de Burd et al.¹⁷ avaliou 92 cartões de pré-natal de crianças com ST, comparando-os com o de 420 controles. Esse estudo apontou que os cuidados pré-natais (número de consultas médicas e mês de início do pré-natal) e o valor < 8 do índice Apgar de 5 minutos são fatores de risco para o desenvolvimento de ST. Em estudo realizado por Khalifa et al.¹⁸, no entanto, não foi encontrada associação entre ST e fatores pré ou perinatais.

As bases genéticas da ST: pesquisas atuais

Familiares de primeiro grau de pacientes afetados pela ST têm um risco de 10 a 100 vezes maior que o risco de um indivíduo da população em geral para desenvolver a ST^{5,19}. Estudos com gêmeos monozigóticos mostram uma alta taxa de concordância de 86% em relação aos transtornos associados com tiques, mas de apenas 20% entre os gêmeos dizigóticos, o que sugere fortemente um componente genético na base da ST²⁰.

Vários grupos vêm trabalhando com o objetivo de elucidar as bases genéticas da ST, mas a despeito do modelo de estudo usado, do número de famílias ou casos analisados, poucos estudos vêm apresentando dados consistentes ou reproduzíveis, reforçando a concepção de grande heterogeneidade da ST tanto em relação ao seu aspecto fenotípico, quanto à complexa herança poligênica²⁰.

Os neurolépticos continuam sendo a principal opção terapêutica na ST. Esse fato motivou o início da investigação de possíveis genes associados à ST em genes envolvidos na neurotransmissão dopaminérgica. Foram encontradas associações entre um polimorfismo VNTR (variant number of tandem repeats) do exon 3 do gene do receptor D4 e entre o receptor D2 e a ST, mas faltam estudos que confirmem esses dados²¹⁻²³. Outros genes relacionados com a modulação da neurotransmissão dopaminérgica foram estudados, como: receptores de dopamina D1 e D5, tirosina hidroxilase, dopamina beta-hidroxilase, tirosinase, transportador de dopamina, transportador de serotonina, triptofano-hidroxilase e os receptores serotoninérgicos 1A, 6 e 7²², mas sem achado de associação com a ST.

A possibilidade de correlação da ST com alterações auto-imunes têm motivado a pesquisa de genes participantes da resposta imune^{14,24,25}. Foram feitos vários estudos com genes codificando antígenos leucocitários humanos (HLA) de classe I e II, mas nenhum deles mostrou associação com a ST. As regiões cromossômicas que contêm os genes HLA também não foram apontadas em estudos de mapeamento como regiões associadas geneticamente com a ST^{26,27}. No momento, como as alterações imunes associadas com a ST são bastante questionáveis, é necessário esclarecer melhor o envolvimento do sistema imune na ST antes de ampliar

os estudos nos genes moduladores deste.

Mais recentemente foi feita associação entre BDNF (Brain Derived Neural Factor) e vários transtornos psiquiátricos, entre eles o TOC. Como a co-morbidade entre TOC e a ST é freqüente e, possivelmente, esses grupos de pacientes têm uma mesma vulnerabilidade genética^{28,29}, foi realizado estudo de polimorfismo val66met do gene do BDNF em ST sem achado de associação^{30,31}.

Os estudos de mapeamento amplo pelo genoma realizado com grandes famílias ou com famílias com mais de um membro afetado apontaram ligação entre a ST com várias regiões genômicas, tais como nos cromossomos 4, 5, 7, 8, 11, 13 e 17²⁰ e regiões com escores de associação mais baixos nos cromossomos 2, 3, 16, 18, 19 e 20^{32,33}. Nesses sítios genéticos, vem sendo feito mapeamento detalhado por diversos grupos, estudando-se famílias de diferentes populações na tentativa de confirmar os sítios acima ou simplesmente apresentar novos sítios de associação.

Alterações cromossômicas em indivíduos e famílias têm sido estudadas na expectativa de identificar um gene ou genes que gerariam a ST a partir da presença de um rearranjo gênico. Recentemente, Abelson et al.³⁴ identificaram um paciente portador de ST e TDAH que possui uma inversão no cromossomo 13, do qual foi feita investigação de genes próximos a região de rearranjo e encontrado gene possivelmente associado com a ST. O gene encontrado foi o Slit and Trk-like family member 1 ou simplesmente SLITRK1 que codifica uma proteína transmembrana com duas repetições ricas em leucina em seus domínios extracelulares. Essa proteína em rato é expressa em neocórtex, estriato, globo pálido, cerebelo, hipocampo, talâmo e núcleos subtalâmicos mostrando alguma sobreposição com regiões envolvidas com a ST³⁴. Depois de identificado o gene da SLITRK1 próximo a região de rearranjo, foram investigados 174 pacientes com diagnóstico de ST quanto à presença de mutações nesse gene. No total foram encontrados três pacientes com ST e alterações no gene da SLITRK1. As alterações descritas foram duas diferentes mutações uma delas em frameshift e a outra identificada em dois pacientes não relacionados é uma troca simples de um nucleotídeo em região não transcrita. A mutação em frameshift determina a geração de proteína incompleta, que, quando expressa em neurônios, promove um crescimento reduzido de neuritos. A mutação em região não transcrita promove redução dos níveis de expressão da proteína. Essas mutações foram descritas em uma parcela muito pequena dos pacientes com diagnóstico de ST, mas aparentemente seriam um fator determinante da presença de ST nos mesmos. O mais relevante, no entanto, é a perspectiva de que o estudo dessa proteína e das vias correlacionadas com ela podem vir a elucidar a patogênese da ST.

A SLITRK1 é proteína homóloga à SLIT e ao receptor de tirosina cinase (TRK). O TRK acelera vias de diferenciação induzidas pelo fator de crescimento neural.

Enquanto as proteínas SLIT e seus receptores, os ROBO, têm como papel modular o crescimento axonal no que diz respeito ao cruzamento da linha média na medula espinhal. Os primeiros elementos da via SLIT-ROBO foram descritos apenas nos últimos 10 anos e ainda é uma via pouco conhecida. Foram identificadas 3 proteínas SLIT e 4 receptores, os ROBO. As proteínas SLIT foram denominadas SLIT 1 a 3^{35,36}. As SLIT 1 e 2 são expressas no cérebro e medula espinhal, respectivamente, e apresentam redução da expressão após o período fetal. Já a SLIT 3 é pouco expressa em tecidos do sistema nervoso central, sendo encontrada principalmente em tecido tireoideano. Os receptores ROBO foram descritos e denominados de 1 a 4. Os ROBO também têm redução de expressão no período pós-natal e assim como as SLIT 1 e 2 são largamente expressos no sistema nervoso central, exceção ao ROBO 4 que

não está presente no sistema nervoso central e sim no endotélio vascular, sendo encontrado nas bibliotecas de proteínas expresso principalmente em tecidos tumorais durante a vida adulta^{34,37}. Essas famílias de proteínas constituem novo interesse para os grupos dedicados ao estudo da patogenia da ST.

Estudos que repliquem os achados de alteração da SLITRK1 em outras populações de pacientes com ST, assim como os estudos funcionais e em modelos animais são os próximos passos para entendermos o como e o quanto essa nova via participa da patogênese do ST38. Assim sendo, com a associação de ST com via SLITRK-SLIT-ROBO inicia-se uma nova linha de raciocínio na pesquisa, a princípio diferente dos mecanismos clássicos envolvidos com neurotransmissão, auto-imunidade e fatores perinatais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Singer HS, Hong JJ, Yoon DY, Williams PN. Serum autoantibodies do not differentiate PANDAS and Tourette syndrome from controls. *Neurology* 2005; 65(11): 1701-1707.
- Rampello L, Alvano A, Battaglia G, Bruno V, Raffaele R, Nicoletti F. Tic disorders: from pathophysiology to treatment. *J Neurol* 2006; 253(1):1-15.
- Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, Curi M, Shavitt RG, Lopes AC, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2006;40(6):487-493.
- Termine C, Balottin U, Rossi G, Maisano F, Salini S, Di Nardo R, et al. Psychopathology in children and adolescents with Tourette's syndrome: a controlled study. *Brain Dev* 2006; 28(2):69-75.
- Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 2006; 29(3):175-182.
- Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998; 102:14-19.
- Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, Blasucci L, Leurgans S. Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 2003;61(7):936-940.
- Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987; 22(3):383-385.
- Saccomani L, Fabiana V, Manuela B, Giambattista R. Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents. *Brain Dev* 2005; 27(5):349-352.
- Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, et al. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(8):741-748.
- Muller-Vahl KR, Meyer GJ, Knapp WH, Emrich HM, Gielow P, Brucke T, et al. Serotonin transporter binding in Tourette Syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 385(2):120-125.
- Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H, et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(1):65-69.
- Kwak C, Vuong KD, Jankovic J. Migraine headache in patients with Tourette syndrome. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1595-1598.
- Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994; 93(2):323-326.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004;113(4):907-911.
- Singer HS. Discussing outcome in Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160(1):103-105.
- Burd L, Severud R, Klug MG, Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J Perinat Med* 1999; 27(4):295-302.
- Khalifa N, von Knorring AL. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr* 2005; 94(11):1608-1614.
- Pauls DL. An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55(1):7-12.
- Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, Speed WC, DeMille MM, Kidd JR, et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet* 2004; 75(4):545-560.
- Diaz-Anzaldúa A, Riviere JB, Dube MP, Joober R, Saint-Onge J, Dion Y, et al. Chromosome 11-q24 region in Tourette syndrome: association and linkage disequilibrium study in the French Canadian population. *Am J Med Genet A* 2005;138(3):225-228
- Barr CL, Sandor P. Current status of genetic studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Can J Psychiatry* 1998; 43(4):351-357.
- Lee CC, Chou IC, Tsai CH, Wang TR, Li TC, Tsai FJ. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol* 2005; 33(4):272-276.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; 155(2):264-271.
- Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med* 2003; 9(7):914-920.
- Comings DE, Gurnsey BT, Hecht T, Blume K. HLA typing in Tourette syndrome. *Adv Neurol* 1982;35:251-253.
- Caine ED, Weitkamp LR, Chiverton P, Guttormsen S, Yagnow R, Hempfling S, et al. Tourette syndrome and HLA. *J Neurol Sci* 1985; 69(3):201-206
- Grados MA, Walkup J, Walford S. Genetics of obsessive-compulsive disorders: new findings and challenges. *Brain Dev.* 2003; 25 (Suppl 1):S55-S61.
- Hemmings SM, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(2):93-98.
- Hall D, Dhilla A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene are strongly associated with obsessive compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003;73:370-376.
- Klaffke S, Konig IR, Poustka F, Ziegler A, Hebebrand J, Bandmann O. Brain-derived neurotrophic factor: A genetic risk factor for obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome? *Mov Disord* 2006;21(6):881-883.
- Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ, Kurlan R, Pauls D, Kidd KK, et al. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet*1999; 88(4):437-445
- The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics. A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 1999; 65(5):1428-1436.
- Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 2005;14(5746):317-320.
- Kidd T, Bland KS, Goodman CS. Slit is the midline repellent for the robo receptor in *Drosophila* Cell 1999; 96(6):785-794.
- Brose K, Bland KS, Wang KH, Arnold D, Henzel W, Goodman CS, et al. Slit proteins bind Robo receptors and have an evolutionarily conserved role in repulsive axon guidance. *Cell* 1999;96(6):795-806.
- Huminiacki L, Gorn M, Suchting S, Poulos R, Bicknell R. Magic roundabout is a new member of the roundabout receptor family that is endothelial specific and expressed at sites of active angiogenesis. *Genomics* 2002; 79(4):547-552
- Grados MA, Walkup JT. A new gene for Tourette's syndrome: a window into causal mechanisms? *Trends Genet* 2006; 22(6):291-293.