



You have downloaded a document from
RE-BUŚ
repository of the University of Silesia in Katowice

Title: Czynniki genetyczne w etiologii jąkania : doniesienia z badań

Author: Katarzyna Węsierska

Citation style: Węsierska Katarzyna. (2012). Czynniki genetyczne w etiologii jąkania : doniesienia z badań. "Forum Logopedyczne" (2012, nr 20, s. 90-94).



Uznanie autorstwa - Użycie niekomercyjne - Bez utworów zależnych Polska - Licencja ta zezwala na rozpowszechnianie, przedstawianie i wykonywanie utworu jedynie w celach niekomercyjnych oraz pod warunkiem zachowania go w oryginalnej postaci (nie tworzenia utworów zależnych).



UNIwersYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH



Biblioteka
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki
i Szkolnictwa Wyższego

Magdalena Mazur, biotechnolog

Pracownia Cytogenetyki i Genetyki Molekularnej Szpitala Klinicznego nr 1 w Zabrze

Katarzyna Węsierska, logopeda, trener emisji głosu, wykładowca akademicki

Instytut Języka Polskiego Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach

Centrum Logopedyczne w Katowicach

Czynniki genetyczne w etiologii jąkania – doniesienia z badań

Streszczenie: Jąkanie jest zjawiskiem powszechnie występującym i od lat badany, jednak wciąż nie została w pełni ustalona etiologia tego zaburzenia. W ostatnich latach w badaniach nad źródłami jąkania coraz częściej wskazuje się na kombinację wielu czynników. Przedmiotem artykułu jest problem genetycznych uwarunkowań jąkania. Autorki zreferowały stan badań zespołu dr. Dennisa Drayna związanych z genetycznym podłożem tego zaburzenia, wskazując geny i ich mutacje.

Słowa kluczowe: jąkanie, etiologia, czynniki genetyczne, chromosom.

A review of current research into genetic factors that contribute to stuttering

Summary: Stuttering is a commonly occurring phenomenon, which has now been investigated for many years. Despite this the etiology of stuttering has not yet been fully established. In recent years, research on stuttering has indicated that rather than having a single cause it is due to a combination of many factors. The article outlines the genetic underpinnings that contribute to stuttering. The authors report the outcomes of the genetic research conducted by Dr. Dennis Drayna's team indicating the genes and their mutations.

Key words: stuttering/stammering, etiology, genetic factors, chromosome.

Jąkanie jest problemem, z którym zmagają się około 5% dzieci i 1% populacji dorosłych (Yairi, Seery 2011; Stromswold 2008). Wielu rodziców zadaje sobie pytanie: Dlaczego moje dziecko zaczęło się jąkać? Niektórzy z nich niestusznie obarczają się winą. Odpowiedź na pytanie, skąd bierze się jąkanie, nie jest ciągle do końca ustalona. Badacze zgadzają się, że nie sposób podać jednej, prostej, wyizolowanej przyczyny. Podejmując próbę wyjaśnienia genetyki jąkania, także na gruncie polskiej logopedii, wskazuje się na różnorodne uwarunkowania tego zjawiska (Chęć 1993, 2007; Szeląg 1996; Tarkowski 1992, 1999; Woźniak 2002, 2008). W ostatnich latach powstanie i rozwój zaburzenia coraz częściej tłumaczy się zaistnieniem kombinacji wielu czynników (Smith, Kelly 1997). Można przypuszczać, że jąkanie pojawia się, utrwała lub ustępuje, ponieważ różne czynniki zająwiają się ze sobą jak puzzle w układance. W 2010 roku doktor D. Drayna z National Institute of Deafness and Other Communication Disorders w Stanach Zjednoczonych swoimi badaniami po raz kolejny potwierdził, że jednym z elementów tej skomplikowanej układanki mogą być czynniki genetyczne (Drayna i in. 2010).

Od lat wielu naukowców zajmuje się poszukiwaniem genów związanych z prawidłowym rozwojem mowy. Pierwszym wskazywanym przez nich genem był zlokalizowany na 7 chro-

mosomie gen FOXP2. Kodowane przez niego białko pełni rolę czynnika transkrypcyjnego, przez co wpływa na aktywność setek innych genów. Przełomem były badania dużej, trzypokoleniowej rodziny, w której połowa osób cierpiała na zaburzenia mowy (m.in. trudność z formułowaniem słów, motoryką warg i języka). Okazało się, że osoby te są nosicielami mutacji genu FOXP2 (Fischer, Geschwind 2007; Vernes i in. 2008). Również naukowcy zajmujący się jękaniami od dłuższego czasu brali pod uwagę genetyczne podłoże tego zaburzenia (Ambrose, Cox, Yairi 1997), gdyż obserwowano rodzinne występowanie tej dolegliwości (Howie 1981; McFarlane i in. 1991; Szeląg 1996). Badania wskazywały, że od 23% do 68% jękanających się osób miało historię jękania w rodzinie, podczas gdy w grupach kontrolnych odsetek ten był znacznie niższy – od 1,3% do 18,1% (Conture 2001; Felsenfeld 1997; Howell 2011). Zdaniem polskiej badaczki E. Szeląg jękanie może być wynikiem współdziałania czynników genetycznych i środowiskowych (1996). Badania D. Drayny i jego współpracowników to pionierskie prace, które wskazują konkretne mutacje genetyczne jako potencjalną przyczynę jękania. Nieco wcześniejsze badania tego zespołu uściśliły miejsce poszukiwania genów związanych z jękaniami do chromosomu 12 (Drayna 2004; Riaz i in. 2005).



Zdjęcie 1. Obraz prawidłowego zestawu chromosomów człowieka¹

Źródło: Zbiory własne Pracowni Cytogenetyki i Genetyki Molekularnej Szpitala Klinicznego w Zabrze, fot. A. Podbiół.

Badania zespołu D. Drayny przeprowadzono na grupie pakistańskich rodzin, w których obserwowano wiele przypadków jękania. Naukowcy zsekwencjonowali geny otaczające interesujący ich fragment DNA i wśród członków jednej z dużych rodzin odkryli mutację w genie GNPTAB. Gen ten występuje u wszystkich zwierząt wyższych. Koduje enzym, który pomaga w rozkładzie i odzyskiwaniu składników komórkowych.

W najnowszej pracy badacze przeanalizowali geny 123 jękanających się Pakistańczyków: po jednej osobie z 46 wcześniej analizowanych rodzin oraz 77 nowych, niespokrewnionych

1 Zdjęcie przedstawia karyotyp żeński 46,XX. Charakterystyczny wzór prążkowy chromosomów został uzyskany metodą GTG (barwienie Giemsa). Strzałkami zaznaczono regiony, w których są położone opisywane geny: GNPTAB na chromosomie 12 i GNPTG na 16.

osób. Grupę kontrolną tworzyło 96 osób, które nie miały problemów z płynnością mówienia. Do badanej grupy dołączyli Anglicy i mieszkańcy Stanów Zjednoczonych, 270 jękaących się osób i 276 osób, które się nie jękają (Drayna i in. 2010). Autorzy odkryli, że niektóre jękaące się osoby mają tę samą mutację, którą znaleziono w dużej pakistańskiej rodzinie (G3598A). Polega ona na zamianie pojedynczego nukleotydu z guaniny na adeninę, co powoduje zmianę aminokwasu w kodowanym białku. Zidentyfikowali również trzy inne mutacje genu GNPTAB, które pojawiły się u kilku niespokrewnionych jękaących się osób, ale nie pojawiły się w grupie kontrolnej. Gen GNPTAB koduje podjednostkę α i β GlcNAc-fosfotransferazy. Trzecią, niezbędną podjednostkę γ koduje gen GNPTG. Do właściwego działania enzymu potrzebny jest jeszcze produkt kodowany przez gen NAGPA. Razem tworzą w komórce sprawny mechanizm sygnałowy umożliwiający dotarcie enzymów do prawidłowego miejsca działania – lizosomu. Z powodu bliskiego związku tych trzech genów kolejnym miejscem poszukiwań mutacji u osób jękaących się były geny GNPTG i NAGPA. Po przeanalizowaniu wyników zebranych wśród osób z Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych naukowcy stwierdzili występowanie kolejnych mutacji u osób jękaących się oraz ich brak w grupie kontrolnej (u 270 osób znaleziono trzy mutacje genu GNPTG i trzy genu NAGP). Mutacji w genie NAGPA nie wiązano dotąd z żadnym schorzeniem, natomiast mutacje w genach GNPTAB i GNPTG zostały już wcześniej powiązane z poważnymi zaburzeniami metabolicznymi – mukolipidozą II i III (Encarnação i in. 2009; Raas-Rothschild i in. 2004). Zaburzenia te należą do grupy lizosomalnych chorób spichrzeniowych, których istotą jest nieprawidłowa lokalizacja enzymów lizosomalnych. Obserwuje się większą aktywność enzymów w cytozolu, natomiast w lizosomach ich niedobór prowadzący do nadmiernego stężenia nierozkładanej substancji i jej odkładania (spichrzania) w organizmie. Efektem jest stopniowe uszkodzanie narządów. Cechą charakterystyczną tych chorób są zmiany w wielu narządach i ich postępujący przebieg. U chorych stwierdza się powiększenie wątroby i/lub śledziony, zaburzenie kostnienia szkieletu, zaburzenia neurologiczne oraz zaburzenia mowy. Większość chorób spichrzeniowych, między innymi mukolipidozą II i III, dziedziczy się autosomalnie – recesywnie (Vellodi 2004). Choroba ujawni się, gdy wystąpią dwie kopie zmutowanego genu, jedna od ojca, jedna od matki. W efekcie potrzebny komórce prawidłowy enzym nie jest wytwarzany. U osób jękaących się, które wzięły udział w badaniu, występuje jedna kopia zmutowanego genu, enzym jest wytwarzany, ale proces ten nie jest do końca prawidłowy. Wyniki badań wyjaśniają podłoże tylko części przypadków. Autorzy uważają, że u ok. 9% jękaących się osób występuje mutacja jednego z trzech opisanych genów. Konieczne są dalsze, ogólnoswiatowe badania, które obejmą większą grupę osób. Wskazane jest również prowadzenie badań biochemicznych, które pozwolą lepiej poznać wpływ mutacji na działanie enzymów. Badania z 2011 roku potwierdzają, że każda z trzech mutacji w genie NAGPA powoduje obniżenie aktywności enzymu (Lee i in. 2011). Głównym długoterminowym celem naukowców jest ustalenie, jak ten defekt metaboliczny wpływa na struktury w mózgu związane z płynnym wypowiedaniem się.

Należy podkreślić, że genetyczna predyspozycja do jękania się nie jest wyrokiem, świadczy raczej o podwyższonym ryzyku, o możliwości jego zaistnienia. Rodziny, w których występuje historia jękania, powinny szczególnie uważnie obserwować rozwój mowy dzieci i w razie pierwszych niepokojących sygnałów niezwłocznie skorzystać z pomocy specjalisty. Odpowiednio wczesne zastosowanie właściwie dobranej formy interwencji logopedycznej może skutecznie zapobiec rozwojowi pełnoobjawowego jękania. Ostatnie dekady przynoszą coraz więcej form terapii jękania wczesnodziecięcego, których skuteczność

została potwierdzona w badaniach empirycznych (Gottwald, Starkweather 1995; Millard, Nicholas, Cook 2008; Millard, Edwards, Cook 2009; Miller, Guitar 2009; Lincoln, Onslow 1997). Badania nad dziedzicznością jąkania przyczynią się zapewne do upowszechniania się tych form terapii.

Bibliografia

1. Ambrose N.G., Cox N.J., Yairi E., 1997, *The genetic basis of persistence and recovery in stuttering*, „Journal of Speech, Language, and Hearing Research” Vol. 40 (3), s. 567–580.
2. Chęć M., 1993, *Jąkanie* [w:] Gałkowski T., Tarkowski Z., Zaleski T. (red.), *Diagnoza i terapia zaburzeń mowy*, Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin, s. 125–140.
3. Chęć M., 2007, *Jąkanie. Diagnoza – Terapia – Program*, Oficyna Wydawnicza Impuls, Kraków.
4. Conture E.G., 2001, *Stuttering: Its nature, diagnosis and treatment*, Allyn and Bacon, Boston.
5. Drayna D., 2004, *Results of a Genome-Wide Linkage Scan for Stuttering*, „American Journal of Medical Genetics” Vol. 124 A, s. 133–135.
6. Drayna D. i in., 2010, *Mutations in the Lysosomal Enzyme-Targeting Pathway and Persistent Stuttering*, „The New England Journal of Medicine” Vol. 362, s. 677–685.
7. Encarnaçao M. i in., 2009, *Molecular analysis of the GNPTAB and GNPTG genes in 13 patients with mucopolipidosis type II or type III – identification of eight novel mutations*, „Clinical Genetics” Vol. 76 (1), s. 76–84.
8. Felsenfeld S., 1997; *Epidemiology and Genetics of Stuttering* [w:] Curlee R.E., Siegel G.M. (eds.), *Nature and Treatment of Stuttering. New Directions*, Allyn and Bacon, Boston, s. 3–23.
9. Fischer S.E., Geschwind D., 2007, *High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neutral targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders*, „The American Journal of Human Genetics” Vol. 81, No. 6, s. 1232–1250.
10. Gottwald S.R., Starkweather C.W., 1995, *Fluency intervention for preschoolers and their families in public school*, „Language, Speech and Hearing Services in Schools” Vol. 11, s. 117–126.
11. Howell P., 2011, *Recovery from stuttering*, Psychology Press, New York, London.
12. Howie P.M., 1981, *Concordance for stuttering in monozygotic and dizygotic twin pairs*, „Journal of Speech and Hearing Research” Vol. 24, s. 317–321.
13. Lee W.S. i in., 2011, *Analysis of mannose 6-phosphate uncovering enzyme mutations associated with persistent stuttering*, „The Journal of Biological Chemistry” Vol. 286 (46), s. 39786–39793.
14. Lincoln M.A., Onslow M., 1997, *Long-Term Outcome of Early Intervention for Stuttering*, „American Journal of Speech-Language Pathology” Vol. 6, s. 51–58.
15. McFarlane W.B. i in., 1991, *Stuttering in five generations of a single family: a preliminary report including evidence supporting a sex-modified mode of transmission*, „Journal of Fluency Disorder” Vol. 16, s. 117–123.
16. Millard S.K., Edwards S., Cook F.M., 2009, *Parent-child interaction therapy: Adding to the evidence*, „International Journal of Speech-Language Pathology” Vol. 11 (1), s. 61–76.
17. Millard S.K., Nicholas A., Cook F.M., 2008, *Is Parent-Child Therapy Effective in Reducing Stuttering?*, „Journal of Speech, Language, and Hearing Research” Vol. 51, s. 636–650.
18. Miller B., Guitar B., 2009, *Long-Term Outcome of the Lidcombe Program for Early Stuttering Intervention*, „American Journal of Speech-Language Pathology” Vol. 18, s. 42–49.

19. Raas-Rothschild A. i in., 2004, *Genomic organisation of the UDP-N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gamma subunit (GNPTAG) and its mutations in mucopolidosis III*, „Journal of Medical Genetics” [online], Vol. 41 [dostęp: 28.11.2011]. Dostępny na stronie: <http://jmg.bmj.com/content/41/4/e52.full?sid=8e2307f1-b5f5-430a-b5fb-f0738baa63f9>.
20. Riaz N. i in., 2005, *Genomewide Significant Linkage to Stuttering on Chromosome 12*, „The American Journal of Human Genetics” Vol. 76, s. 647–651.
21. Smith A., Kelly E., 1997, *Stuttering: A dynamic Multifactorial Model* [w:] Curlee R.E., Siegel G.M. (red.), *Nature and Treatment of Stuttering. New Directions*, Allyn and Bacon, Boston, s. 204–217.
22. Stromswold K., 2008, *The Genetics of Speech and Language Impairments*, „The New England Journal of Medicine” Vol. 359 (22), s. 2337–2345.
23. Szelaż E., 1996, *Neurobiologiczne korzenie jękania* [w:] Tarkowski Z. (red.), *Jękanie*, „Biuletyn Polskiej Fundacji Zaburzeń Mowy” nr 4.
24. Tarkowski Z., 1992, *Jękanie wczesnodziecięce*, Wydawnictwa Szkolne i Pedagogiczne, Warszawa.
25. Tarkowski Z., 1999, *Jękanie*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
26. Woźniak T., 2002, *Przyczyny i terapia jękania w świetle nowych badań*, „Biuletyn Logopedyczny” nr 3, s. 52–54.
27. Woźniak T., 2008, *Standard postępowania logopedycznego w przypadku jękania*, „Logopedia” t. 37, s. 217–234.
28. Vellodi A., 2004, *Lysosomal storage disorders*, „British Journal of Haematology” Vol. 128, s. 413–431.
29. Vernes S. i in., 2008, *A Functional Genetic Link between Distinct Developmental Language Disorders*, „The New England Journal of Medicine” Vol. 359 (22), s. 2337–2345.
30. Yairi E., Seery C.H., 2011, *Stuttering. Foundations and Clinical Applications*, Pearson Education, Upper Saddle River.