

Дихотомическая классификация расстройств аутистического спектра: синдромальные и несиндромальные формы

Н.В. СОЛОВЬЕВА^{1*}, Я.В. КУВШИНОВА¹, И.В. КИЧУК², С.В. ЧАУСОВА², В.Б. ВИЛЬЯНОВ¹, С.А. КРЕМЕНИЦКАЯ¹

¹ЗАО «Научный центр персонализированной психиатрии», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

В зарубежной литературе, посвященной научным поискам в области этиологии и патогенеза расстройств аутистического спектра (РАС), все чаще встречается разделение этой группы заболеваний на две формы: «синдромальные» и «несиндромальные». Обзор литературы направлен на освещение вопросов дихотомической классификации РАС, несущей в своей основе генетический и молекулярно-психиатрический взгляды на указанную группу заболеваний, а также ее назначению, возможностям применения в рутинной клинической практике и сетевым ресурсам, позволяющим правильно классифицировать форму РАС. Особое внимание уделено мультидисциплинарному подходу к дихотомической классификации и его отличию от клинического взгляда на систематизацию аутизма, а также значимости данного метода для подбора таргетной терапии.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, анализ генетических связей, обшегеномные исследования, обзор.

Dichotomous classification of autism spectrum disorders: syndromal and non-syndromal forms

N.V. SOLOV'eva, YA.V. KUVSHINOVA, I.V. KICHUK, S.V. CHAUSOVA, V.B. VIL'YANOV, S.A. KREMENITSKAYA

Scientific Centre of Personalized Psychiatry, Moscow, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

In foreign literature on research into the etiopathogenesis of autism spectrum disorders (ASDs), the division of this group of diseases into two forms is getting more and more frequent. These two forms are «syndromal» and «non-syndromal» forms of autistic disorders. The literature review aims to cover the issues of the dichotomous classification of ASDs based on the genetic and molecular psychiatric views on the etiopathogenesis of this group of diseases. It also covers the purpose of this classification, the opportunities of its usage in routine clinical practice and the network resources, which allow classifying a form of ASD correctly. Special attention is paid to the multidisciplinary approach to dichotomous classification and its difference from the clinical view on the systematization of autism and the importance of this method for selection of target therapy.

Keywords: autism spectrum disorder, genetic association studies, genome-wide association study, review.

Аутизм — психическое расстройство развития, распространенность которого оценивается в 1 случай на 68 человек [1], соотношение мужчин и женщин составляет 4:1. Согласно современным представлениям, понятие аутизма включает в себя широкий спектр заболеваний, характеризующихся нарушениями социального взаимодействия и стереотипным поведением [2].

Аутистические расстройства фигурируют в основных двух современных классификационных системах — DSM-5 (Диагностическое и статистическое руководство по психическим болезням, 5-е издание, опубликованное в 2013 г.) и МКБ-10 (Международная классификация болезней, 10-е издание). Обе классификации базируются только на клинической диагностике аутизма, без учета данных, касающихся этиологии и патогенеза. В настоящее время к выходу готовится 11-е переиздание МКБ. Предполагается, что аутизм в ней будет рассматриваться как спектр поли-

этиологических заболеваний — расстройства аутистического спектра (РАС).

В данной статье аутизм рассматривается в рамках терминологии, приведенной в DSM-5, т.е. как РАС¹.

С течением времени и развитием современных методов инструментальной диагностики в последних исследованиях сформировался также новый подход к классификации форм аутизма — разделение на синдромальные и несиндромальные формы, но это нашло отражение в основном в зарубежной литературе.

Синдромальные и несиндромальные формы РАС

За последнее 10-летие возможности диагностики РАС сильно расширились в связи с появлением новых методов

¹РАС в 2016 г. в тезаурусе ресурса PubMed был присвоен статус понятия (MeShTerm) [3].

исследования: масс-спектрометрический анализ, хемилюминесцентные методы, полноэкзомное и полногеномное секвенирование. Так, появившееся секвенирование нового поколения (NGS), особенностью которого является возможность определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК, одновременно анализирует несколько участков генома. Методика позволила с уверенностью говорить о полигенной этиологии РАС. В 2011 г. одним из первых было проведено исследование [4] с использованием методики полноэкзомного секвенирования, которое выявило значимые для этиопатогенеза РАС гены, например кодирующие β -субъединицу 2 глутаматного ионотропного рецептора NMDA (GRIN2B); ген α -субъединицы 1 потенциалактивируемых натриевых каналов (SCN1A) и т.д. Благодаря новейшим подходам к 2012 г. около 20% РАС обрели наиболее вероятную генетическую этиологию [5], что привело к расширению представлений о патогенезе РАС.

Следует отметить, что диапазон изучаемых вопросов в области этиологии и патогенеза РАС велик: от факторов окружающей среды, воздействие которых может оказаться ключевым на любом этапе развития — от образования зиготы до постнатального периода (например, наиболее вероятными факторами риска являются осложнения при родах — гипоксия плода, родовые травмы [6] и т.д.), метаболических нарушений (например, изменения показателей аминокислот плазмы [7]) до генетических и эпигенетических [8] нарушений. Вместе с тем наиболее значимыми этиологическими факторами все же являются генетические нарушения [9]. Это обусловлено тем, что генетические aberrации в итоге приводят к нарушениям формирования нервной ткани и структур мозга, иммунологическим, метаболическим и функционирования сигнальных путей, механизмов прямой и непрямой синаптической передачи, а также обуславливают компенсаторные и защитные функции организма в ответ на воздействие факторов окружающей среды [6–8]. Верно и обратное утверждение: под воздействием внешних факторов все изменения приводят к нарушениям в генной и эпигенной структуре (так называемое гено-средовое взаимодействие [10]). Такие выводы подтверждают исследования [11–13], определяющие высокую значимость генного компонента в формировании РАС — от 38 до 90% (в зависимости от параметров исследования).

К середине 2017 г. были изучены более 880 генов, мутации в которых рассмотрены как факторы риска развития РАС [14]. Однако столь крупная база для изучения гетерогенной генетической этиологии является причиной формирования все большего количества вопросов в отношении как этиологии, так и патогенеза РАС. Именно в связи с огромным количеством информации и трудностями в определении конкретных генов, ответственных за проявления аутистических расстройств, исследователями стало принято выделять такие формы расстройств, как *синдромальные* и *несиндромальные*.

Дихотомическая классификация является, скорее, генетической, нежели психиатрической, так как в клинической практике формирование диагноза идет в соответствии с симптоматикой, а не результатами генетического исследования. Взяв за основу такую классификационную систему, стало возможным проводить сравнительный генетический анализ синдромальных и несиндромальных (т.е. идиопатические) форм заболеваний [15], определяя,

какие молекулярные сигнальные пути задействованы в генезе аутистических расстройств в целом и конкретном расстройстве этого спектра в частности. Вместе с тем с клинической точки зрения, без использования методов секвенирования для определения генных нарушений синдромальная и идиопатическая формы могут оказаться одной и той же формой заболевания.

Таким образом, под **синдромальными** понимают формы аутизма, представляющие собой конкретный синдром патологического развития, в котором, помимо аутистических проявлений, определяются другие конкретные дизонтогенетические нарушения. В рамках синдромальных форм рассматриваются так называемые *синдромальные гены*, ответственные за формирование указанной патологии развития.

Синдромальные формы РАС были первой группой, положившей начало дихотомической классификации, так как их этиологию было легче определить по причине монокаузальной природы. Изначально группа насчитывала порядка 35 заболеваний, но с развитием современных технологий их количество постоянно растет. Вместе с тем следует помнить, что нарушения в *синдромальных* генах не всегда приводят к развитию аутистической симптоматики [16]. Это позволяет исследователям выявлять молекулярные механизмы (в частности, методом исключения), ответственные конкретно за аутистический спектр клинических проявлений.

Условно синдромальные формы также принято различать на *моногенные* и *обусловленные мутацией по типу вариаций числа копий* (CNV: дупликацией или делецией). К моногенным относятся такие формы, как синдромы хрупкой X-хромосомы [17], кортикальной дисплазии — локальной эпилепсии (CDFE-синдром [18]), туберозного склероза типов 1 и 2 (TSC1 и TSC2 [16]), Ретта [19, 20] и др., в которых определяется единственный ключевой ген как этиологический фактор развития.

Формы, обусловленные CNV, не имеют установленного ключевого гена, но определяются конкретным участком хромосомы [13]. Ярким примером является синдром Фелан—МакДермид (делеция участка 22q13 [21]). Однако исследователями ключевая роль в формировании этого синдрома придается роли делеции гена *SHANK3/PROSAP2*. Такая гипотеза обусловлена самой функцией гена. Экспрессия *SHANK3* (также называемый ProSAP2) обнаруживается во многих областях мозга, а кодируемый им белок помогает поддерживать синаптическую структурную целостность. SHANK — многодоменные поддерживающие белки, находящиеся в постсинаптическом уплотнении, которые соединяют рецепторы нейротрансмиттеров, ионных каналов и другие мембранные белки, связанные с сигнальным путем актинового цитоскелета и сигнальными путями, связанными с G-белком. SHANK-белки могут играть важную роль в формировании синапсов и созревании дендритных шипиков. Именно изменениям в данных структурах, ответственных за механизмы синаптической передачи, предписывается формирование аутистической симптоматики [21–23] и других признаков, обуславливающих фенотип, подобный синдромам Ретта и Фелан—МакДермид [24–26]. На данном этапе *SHANK* является одним из наиболее активно исследуемых *синдромальных генов*, участвующих в патогенезе РАС, так как нарушения в нем приводят к дисфункции mTOR-PI3K-Akt-сигнального пути.

Список синдромальных форм широк и включает в себя обусловленные как мутациями *de novo*, так и наследуемыми. В литературе можно встретить относимые к синдромальной группе синдром Ангельмана [27], PTEN-синдром [28], нейрофиброматоз типа 1 (NF1) [29]; макроэнцефалический/аутистический синдром и синдром Каудена [30–32], обусловленные нарушениями в том же гене, что и PTEN-синдром. Однако не все формы синдромов имеют конкретные номенклатурные наименования — синдром делеции или дупликации генов в участке 15q11-13 [33]; синдромы, вызванные делецией или дупликацией участка 16p11.2 [34, 35]; синдром микроделеции 2q23.1 [36] и т.д.

Под **несиндромальными** (или идиопатические, спорадические) формами РАС чаще всего понимают формы, этиология которых не выяснена или не может быть установлена точно. Все гены, связанные с идиопатическими формами и не являющиеся синдромальными, также именуется *несиндромальными*. Такое разделение генов важно для понимания механизмов деятельности нервной системы и патогенеза нейропсихиатрических расстройств.

Выявление несиндромальных генов стало возможным благодаря крупномасштабным исследованиям большого массива генетической информации у людей с РАС: как редких форм мутаций *de novo*, так и наиболее распространенных генетических aberrаций [37]. Изучение больших массивов патогенных генов с разной степенью достоверной значимости их роли в развитии несиндромальных форм РАС [38–43] позволяет выявлять не только нарушения определенных метаболических путей, но и значимость наследования патогенных генов в этиологии РАС. В 2016 г. был проведен крупный метаанализ близнецовых исследований [44], охватывающий более 6000 испытуемых. Он продемонстрировал, что в семьях, имеющих пробандов по РАС, коэффициент наследуемости находился в диапазоне 64–91%. Таким образом, выделение несиндромальных генов позволяет определить те гены, которые могут оказаться достаточно патогенными, чтобы стать причиной для развития несиндромальной формы РАС. По примерным оценкам, синдромы с достоверно известным этиопатогенезом представляют собой лишь около 5–10% от всех случаев РАС [45, 46].

Следует отметить, что классификация на синдромальные и несиндромальные формы аутизма представляет научную-практический интерес, поскольку может быть одним из важнейших аспектов в разработке новых методов лекарственной терапии [8, 46–48].

Генетический анализ — основа дихотомической классификации РАС

Дифференциальная диагностика с генетическим анализом становится все более актуальной. С точки зрения клинической практики, РАС — полигенные и этиологически сложные заболевания, которые характеризуются широким диапазоном клинических проявлений. Так, согласно МКБ-10 детский аутизм (рубрика F84.0) [49] характеризуется аномальным или нарушенным развитием, которое проявляется в возрасте до 3 лет (нарушения рецептивной или экспрессивной речи, развития селективных социальных привязанностей, функциональной или символической игры). Для него характерны также ограниченные интересы и активность, повторяющееся и стереотипное поведение. Такое определение клинически

важно, но не отражает этиопатогенетическую форму, которая позволила бы назначить наиболее адекватную терапию с учетом «выпавших молекулярных звеньев» функционирования высшей нервной деятельности. В рамках классификации DSM-5 дополнительно наблюдается градация по степени тяжести симптомов, оцениваемой исходя из объема оказания требуемой помощи [2].

Вместе с тем анализ генетической информации и синдромальная—несиндромальная классификация все больше упоминаются и используются, хотя в основном в научно-исследовательских целях для определения патогенеза РАС, а также разработки новых методов лечения и подбора этиопатогенетической терапии.

В связи с этим появляется необходимость формирования доступного генетического поиска и анализа данных о возможной этиологии РАС для проведения дифференцировки форм расстройств. В основе предлагаемой исследователями дихотомической классификации стоит обнаружение специфических путей, обуславливающих симптоматику аутизма. Из-за сложности молекулярных биологических путей в нервной системе поиск причин развития аутизма оказался достаточно трудной задачей. Количество генов и кодируемых ими белков в биологических путях (от десятков до сотен задействованных генов) потребовало от исследователей и практикующих клиницистов, которые могут обнаружить новую синдромальную форму РАС, создания инструментов для проведения «сетового анализа генов» [50], а также определенных алгоритмов взаимодействия. Количество ресурсов для дополнения знаний о сигнальных путях, доступных как бесплатно, так и на основании коммерческой лицензии [51], растет с каждым годом. Рассмотрим базовые ресурсы, позволяющие оценить роль генетических нарушений в рамках РАС и возможность их применения.

Одной из наиболее полных картин, отражающих весь спектр генетических нарушений, связанных с аутизмом, обладает ресурс, созданный в рамках проекта Simons Simplex Collection [14] — SFARI Gene. Это база данных, имеющая категориальное разделение генов на синдромальные и несиндромальные, а также распределяющая их по шкале степени достоверности и значимости в развитии РАС (от 1 — «высокая степень достоверности» до 6 — «нет доказательств, подтверждающих роль в развитии заболевания»). Ресурс также обладает данными исследований на животных моделях, словарем терминов и постоянно обновляется. В рамках данного ресурса дополнительно продемонстрирован один из основных подходов к обнаружению молекулярных путей, участвующих в формировании РАС, обычно связанных с генетическими aberrациями, который заключается в анализе белок-белковых взаимодействий (PPI) для определения ключевых белков в списке белков, взаимодействующих друг с другом. На ресурсе SFARI Gene описывается алгоритм такого анализа. Анализ PPI предполагает использование баз данных, основывающихся на экспериментально подтвержденных или возможных PPI [52]. Также PPI позволяют определить «связывающие моменты» в патогенетических процессах, сильно взаимодействующие белки, которые могут оказаться ключевыми в конкретных молекулярных путях, что может помочь в поиске этиопатогенеза конкретного РАС. Однако у данной методики есть свои недостатки и предубеждения среди исследователей. Во-первых, недостаточность знаний о тканеспецифичных PPI, в частности в

нервной ткани мозга. Зачастую эта проблема решается объединением баз данных PPI с данными об экспрессии РНК в конкретной ткани, поэтому при генетическом анализе кодируемых белков и их взаимодействий необходимо убедиться, что учитываются только те белки, которые находятся в специфичной ткани. Дополнительные возможности, используемые для выявления наиболее вероятных путей в списке генов, представляют собой базы данных «Генной онтологии» (The Gene Ontology Consortium [53]) и инструменты для дополнения знаний о сигнальных путях. Так, проект «Генная онтология» [51] по сути представляет унифицированный словарь генов и их биологических ролей.

Наиболее популярной среди исследователей платформой, базирующейся на коммерческом анализе, является IPA (Ingenuity Pathway Analysis [54]). Она используется для анализа, интеграции и интерпретации данных научных исследований, полученных из генетических (включая РНК), метаболических и протеомных результатов экспериментальных работ. Существенный недостаток платформы — ее коммерческая составляющая. Вместе с тем также существуют несколько важных моментов, которые следует учитывать при использовании в клинической и исследовательской практике данных ресурсов: методы обработки данных (как вручную, так и компьютеризированно); алгоритмы, используемые для создания карт сигнальных путей, и типы данных карт (по специфике метаболического пути и ткани), а также объем базы знаний [50].

Чтобы оценить масштаб необходимого анализа молекулярных нарушений при РАС, следует понимать, что генетические нарушения запускают изменение в сигнальных путях [55], таких как mTOR- и PI3K-AKT- [56], Wnt-β-катенин- [57], кальций/кальмодулин-сигнальные пути [58], сигнальный путь нейротрофина (он же фактор роста нервов) [50]. Это лишь те из них, изменения в которых наиболее вероятно являются патогенетическим механизмом РАС. Количество изучаемых сигнальных путей, чье влияние может быть значимым в патогенезе данной группы расстройств, только увеличивается со временем. Так, например, недавно было рассмотрено возможное влияние нарушений в окситоциновом сигнальном пути [59].

Сигнальные пути и их генетическая основа наиболее подробно зафиксированы в базе данных сигнальных путей — KEGG (KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes [60]). Однако следует помнить, что данные пути могут рассматриваться не только на человеке и не всегда учитывают тканеспецифичную природу взаимодействия. Плюсами данной системы являются схематичное представление информации, разделение на сигнальные пути и области их влияния по патологии, полное описание генов и кодируемых ими белков. Особенно наглядность данного

ресурса проявляется во время детального изучения сигнальных путей. Становится очевидно, что большинство метаболических путей связано между собой основными звеньями (так, например, Wnt-сигнальный путь связан посредством протеинкиназы GSK-3 регулирующей функцией метаболизма с протеинкиназами mTOR и AKT), что позволяет более широко взглянуть на этиопатогенетические механизмы РАС и заключить, что большинство изменений в генах этих сигнальных путей приводит к нарушению функционирования и/или развития нервной ткани за счет таких патогенетических механизмов, как апоптоз, нарушения клеточного цикла нейронов, изменение формирования и развития синапсов, а также нарушения нормального функционирования нейротрансмиттеров.

Во многом генетический анализ этого спектра заболеваний затрудняет тот факт, что часть генов, в разной степени влияющих на развитие РАС, являются общими с другими расстройствами психической деятельности человека (тревожные расстройства, дефицит внимания и гиперактивности, умственная отсталость, биполярное расстройство и шизофрения) [61–63]. Это неудивительно, так как в рамках РАС ярко выражена коморбидность психических расстройств [64]. Однако развитие таких инструментов, как SFARI Gene, «Генная онтология», KEGG, сделало возможным дифференцировать генетические нарушения, выявлять новые синдромальные формы, а вместе с этим стала возможной объективизация проведения дифференциального диагноза, назначения или отмены лекарственной терапии, и в целом произошло изменение подхода к лечению от симптоматического в сторону этиопатогенетического.

Резюмируя изложенное, можно утверждать, что за последнее 10-летие представления об этиопатогенетических механизмах РАС значительно расширились благодаря открытию новых методов инструментальной диагностики генетических нарушений. Использование современных методик и ресурсов для проведения сетевого анализа данных позволило сформировать концепцию дихотомической генетической классификации, включающей в себя синдромальные и несиндромальные формы РАС.

Современная дихотомическая классификация РАС в ближайшей перспективе предоставит возможность не только определять наличие или отсутствие определенного синдрома развития у пациента с РАС, но и обнаруживать дисфункциональное звено в пораженном молекулярном сигнальном пути, ответственном за механизмы прямой и непрямой синаптической передачи сигнала или других, важных для нормального функционирования нервной деятельности процессов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016;65(3):1–23. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6503a1>
2. *American Psychiatric Association*. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>
3. National Center for Biotechnology, MeSH Database — Autism Spectrum Disorder. 2016. Accessed October 31, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2009775>
4. O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011;43(6):585–589. <https://doi.org/10.1038/ng.835>
5. Buxbaum JD, Hof PR. (ed.). The neuroscience of autism spectrum disorders. *Academic Press*. 2013;496.

6. Modabbernia A, Mollon J, Boffetta P, Reichenberg A. Impaired Gas Exchange at Birth and Risk of Intellectual Disability and Autism: A Meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2016;46(5):1847-1859. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2717-5>
7. Bala KA, Dogan M, Mutluer T, Kaba S, Aslan O, Balahoroglu R. Plasma amino acid profile in autism spectrum disorder (ASD). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(5):923-929.
8. Millan MJ. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*. 2013;68:2-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.11.015>
9. Wen Y, Alshikho MJ, Herbert MR. Pathway Network Analyses for Autism Reveal Multisystem Involvement, Major Overlaps with Other Diseases and Convergence upon MAPK and Calcium Signaling. *PLoS One*. 2016;11(4):0153329. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153329>
10. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8:13. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0121-4>
11. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011;156B(3):255-274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31159>
12. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The Familial Risk of Autism. *JAMA*. 2014;311(17):1770-1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
13. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. 2014;46(8):881-885. <https://doi.org/10.1038/ng.3039>
14. The Simons Foundation Autism Research Initiative, SFARI Gene. 2017. Accessed October 31, 2017. <https://gene.sfari.org/>
15. Bahl S, Chiang C, Beauchamp RL, Neale BM, Daly MJ, Gusella JF. Lack of association of rare functional variants in TSC1/TSC2 genes with autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2013;4(1):5. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-5>
16. Vignoli A, La Briola F, Peron A, Turner K, Vannicola C, Saccani M, et al. Autism spectrum disorder in tuberous sclerosis complex: searching for risk markers. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:154. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0371-1>
17. Budimirovic DB, Kaufmann WE. What can we learn about autism from studying fragile X syndrome? *Dev Neurosci*. 2011;33(5):379-394. <https://doi.org/10.1159/000330213>
18. Strauss KA, Puffenberger EG, Huettelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, et al. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med*. 2006;354(13):1370-1377.
19. Neul JL. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(3):253-262.
20. Percy AK. Rett syndrome: exploring the autism link. *Arch Neurol*. 2011;68(8):985-989. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.149>
21. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome). *Mol Syndromol*. 2012;2(3-5):186-201.
22. Wang X, Xu Q, Bey AL, Lee Y, Jiang YH. Transcriptional and functional complexity of Shank3 provides a molecular framework to understand the phenotypic heterogeneity of SHANK3 causing autism and Shank3 mutant mice. *Mol Autism*. 2014;5:30. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-5-30>
23. Uchino S, Waga C. SHANK3 as an autism spectrum disorder-associated gene. *Brain Dev*. 2013;35(2):106-110. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2012.05.013>
24. Shao S, Xu S, Yang J, Zhang T, He Z, Sun Z, et al. A commonly carried genetic variant, rs9616915, in SHANK3 gene is associated with a reduced risk of autism spectrum disorder: Replication in a Chinese population. *Mol Biol Rep*. 2014;41(3):1591-1595. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-3005-5>
25. Connolly S, Anney R, Gallagher L, Heron EA. A genome-wide investigation into parent-of-origin effects in autism spectrum disorder identifies previously associated genes including SHANK3. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(2):234-239. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.153>
26. Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al. Meta-analysis of SHANK Mutations in Autism Spectrum Disorders: A Gradient of Severity in Cognitive Impairments. *PLoS Genet*. 2014;10(9):1004580. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004580>
27. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(3):365-376. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30273>
28. Butler MG, Dasouki MJ, Zhou XP, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J Med Genet*. 2005;42(4):318-321. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.024646>
29. Ratner N, Miller SJ. A RASopathy gene commonly mutated in cancer: the neurofibromatosis type 1 tumour suppressor. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(5):290-301. <https://doi.org/10.1038/nrc3911>
30. D'Gama AM, Pochareddy S, Li M, Jamar SS, Reiff RE, Lam AN, et al. Targeted DNA Sequencing from Autism Spectrum Disorder Brains Implicates Multiple Genetic Mechanisms. *Neuron*. 2015;88(5):910-917. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.009>
31. Codina-Solà M, Rodríguez-Santiago B, Homs A, Santoyo J, Rigau M, Aznar-Laín G. Integrated analysis of whole-exome sequencing and transcriptome profiling in males with autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2015;6:21. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0017-0>
32. McBride KL, Varga EA, Pastore MT, Prior TW, Manickam K, Atkin JF, et al. Confirmation study of PTEN mutations among individuals with autism or developmental delays/mental retardation and macrocephaly. *Autism Res*. 2010;3(3):137-141. <https://doi.org/10.1002/aur.132>
33. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Genetic Syndromes, Maternal Diseases and Antenatal Factors Associated with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Front Neurosci*. 2016;10:316. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00316>
34. Golzio C, Willer J, Talkowski ME, Oh EC, Taniguchi Y, Jacquemont S, et al. KCTD13 is a major driver of mirrored neuroanatomical phenotypes of the 16p11.2 copy number variant. *Nature*. 2012;485(7398):363-367. <https://doi.org/10.1038/nature11091>
35. de Anda FC, Rosario AL, Durak O, Tran T, Graff J, Meletis K, et al. Autism spectrum disorder susceptibility gene TAOK2 affects basal dendrite formation in the neocortex. *Nat Neurosci*. 2012;15(7):1022-1031. <https://doi.org/10.1038/nn.3141>
36. Talkowski ME, Mullegama SV, Rosenfeld JA, van Bon BW, Shen Y, Repnikova EA, et al. Assessment of 2q23.1 microdeletion syndrome implicates MBD5 as a single causal locus of intellectual disability, epilepsy, and autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*. 2011;89(4):551-563. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.09.011>
37. Klei L, Sanders SJ, Murtha MT, Hus V, Lowe JK, Willsey AJ, et al. Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Mol Autism*. 2012;3(1):9. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-9>
38. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De Novo Gene Disruptions in Children on the Autistic Spectrum. *Neuron*. 2012;74(2):285-299. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.009>
39. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature*. 2012;485(7397):242-245. <https://doi.org/10.1038/nature11011>
40. O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*. 2012;485(7397):246-250. <https://doi.org/10.1038/nature10989>
41. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485(7397):237-241. <https://doi.org/10.1038/nature10945>
42. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultnery CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515(7526):209-215. <https://doi.org/10.1038/nature13772>
43. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet*. 2014;15(2):133-141. <https://doi.org/10.1038/nrg3585>
44. Tick B, Bolton P, Happe F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(5):585-595. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12499>
45. Ebrahimi-Fakhari D, Sahin M. Autism and the synapse: emerging mechanisms and mechanism-based therapies. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(2):91-102. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000186>
46. Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2016;19(11):1408-1417. <https://doi.org/10.1038/nn.4420>
47. Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism*. 2013;4(1):9. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-9>
48. Costales JL, Kolevzon A. Phelan-McDermid Syndrome and SHANK3: Implications for Treatment. *Neurotherapeutics*. 2015;12(3):620-630. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0352-z>
49. World Health Organisation. ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization. Geneva. 1992.

50. Oron O, Elliott E. Delineating the common biological pathways perturbed by ASD's genetic etiology: Lessons from network-based studies. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):828. <https://doi.org/10.3390/ijms18040828>
51. Chowdhury S, Sarkar RR. Comparison of human cell signaling pathway databases--evolution, drawbacks and challenges. *Database (Oxford).* 2015;126. <https://doi.org/10.1093/database/bau126>
52. Parikshak NN, Gandal MJ, Geschwind DH. Systems biology and gene networks in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Nat Rev Genet.* 2015;16(8):441-458. <https://doi.org/10.1038/nrg3934>
53. The Gene Ontology Consortium, 38 (suppl (2017)). Accessed October 30, 2017. <http://www.geneontology.org>
54. Ingenuity Systems, Ingenuity Pathway Analysis, (2017). Accessed October 30, 2017. www.ingenuity.com
55. Wen Y. Involvement of Calcium, Ras, MAPK, PI3K-Akt and mTOR Signaling Pathways in Autism Spectrum Disorders. *Neurol Neurother.* 2017;2(1):000110. Accessed October 30, 2017. <https://medwinpublishers.com/NNOAJ/NNOAJ16000110.pdf>
56. Magdalon J, Sánchez-Sánchez SM, Griesi-Oliveira K, Sertie AL. Dysfunctional mTORC1 signaling: A convergent mechanism between syndromic and non-syndromic forms of autism spectrum disorder? *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):659. <https://doi.org/10.3390/ijms18030659>
57. Okerlund ND, Cheyette BN. Synaptic Wnt signaling-a contributor to major psychiatric disorders? *J Neurodev Disord.* 2011;3(2):162-174. <https://doi.org/10.1007/s11689-011-9083-6>
58. Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell.* 2007;131(6):1047-1058. <https://doi.org/10.1016/B978-012656975-9/50040-7>
59. Zhang R, Zhang HF, Han JS, Han SP. Genes Related to Oxytocin and Arginine-Vasopressin Pathways: Associations with Autism Spectrum Disorders. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):238-246. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0120-7>
60. Pathway Maps, KEGG PATHWAY Database, Metab. Clin Exp. 2007, 1—7. Accessed October 31, 2017. <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
61. Taurines R, Schwenck C, Westerwald E, Sachse M, Siniatchkin M, Freitag C. ADHD and autism: Differential diagnosis or overlapping traits? A selective review, ADHD. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2012;4(3):115-139. <https://doi.org/10.1007/s12402-012-0086-2>
62. Khanzada NS, Butler MG, Manzardo AM. Gene Analytics Pathway Analysis and Genetic Overlap among Autism Spectrum Disorder, Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):527. <https://doi.org/10.3390/ijms18030527>
63. Hollocks MJ, Howlin P, Papadopoulos AS, Khondoker M, Simonoff E. Differences in HPA-axis and heart rate responsiveness to psychosocial stress in children with autism spectrum disorders with and without co-morbid anxiety. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;46:32-45. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.004>
64. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull.* 2017;33(2):183-193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>