

Univerzita Karlova v Praze  
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory  
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



**Anna Křivánková**

**Kryptické přestavby lidských chromozomů asociované s poruchami  
autistického spektra**

Cryptic Rearrangements of Human Chromosomes  
Associated with Autism Spectrum Disorders

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Roman Šolc

Praha 2016

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 12. 5. 2016

---

Podpis

## **Poděkování**

Ráda bych tímto poděkovala svému školiteli, Mgr. Romanu Šolcovi, za ochotu při odborném vedení práce, Mgr. Davidu Sadílkovi za pomoc při formálních úpravách textu a v neposlední řadě také rodičům a přátelům za jejich podporu a všestrannou pomoc.

## **Abstrakt**

Poruchy autistického spektra (PAS) jsou heterogenní skupinou neurovývojových postižení charakteristické asocialitou a atypickými vzorci chování. Etiologie je velmi komplexní, autismus většinou vzniká spojením několika faktorů. Jedna z příčin vzniku může být genetická (mutace genů). Dosud je známo kolem 450 kandidátních genů PAS. Minoritní část z nich se vyskytuje v lokusech, které jsou ovlivňovány kryptickými přestavbami. Tyto aberace výrazně přispívají k projevům autismu. Patologie, které způsobují, vedou k syndromům s vysokou penetrancí pro PAS, jako je například Angelmanův/Prader-Willi nebo DiGeorgův syndrom. Další lokusy jsou nalézány často na chromosomech 1, 2, nebo 16. Vzhledem ke krátké době, po kterou jsou kryptické přestavby zkoumány, k fenotypové variabilitě a počtu pacientů, můžeme v budoucnu očekávat nárůst vědeckých studií, v nichž by neměl být opomenut vliv těchto přestaveb na vznik poruch autistického spektra.

## **Klíčová slova**

poruchy autistického spektra, mikrolece, mikroduplikace, variabilita počtu kopií, nealelická homologní rekombinace, repetitivní sekvence o nízkém počtu opakování

## **Abstract**

Autism spectrum disorders (ASD) are heterogeneous group of neurodevelopmental disabilities characterized by antisociality and atypical behavioral patterns. Its etiology is very complex, autism is usually formed by combining many factors. One of the causes may be genetic (gene mutation). It is known about 450 candidate genes for ASD so far. Minority of these genes occur in loci which are affected by cryptic rearrangements. These rearrangements significantly contribute to manifestation of this disorder. Pathologies they cause, lead to syndromes with high penetrance for ASD such as Angelman/Prader-Willi or DiGeorge syndrome. Other loci are found on chromosome 1, 2 or 16. Due to short time of studies of cryptic rearrangements, phenotypic variability and number of patients we can expect more researches in the future. These researches are expected not to overlook the impact of the aberrations on formation of autism spectrum disorders.

## **Key words**

autism spectrum disorders, microdeletion, microduplication, copy number variants, non-allelic homologous recombination, low-copy repeats

## Obsah

1. Teoretický úvod.....	1
2. Kryptické přestavby.....	2
2.1. Charakteristika kryptických přestaveb.....	2
2.1.1. Variabilita počtu kopií (CNV).....	2
2.2. Vznik přestaveb .....	2
3. Poruchy autistického spektra .....	4
3.1. Klasifikace poruch autistického spektra a jejich projevy .....	4
3.1.1. Autistická porucha.....	4
3.1.2. Aspergerův syndrom .....	5
3.1.3. Nеспецифická pervazivní porucha.....	5
3.2. Etiologie PAS .....	6
3.2.1. Kandidátní geny PAS .....	7
3.3. Syndromy asociované s PAS .....	8
3.3.1. Prader-Willi syndrom .....	8
3.3.2. Angelmanův syndrom .....	9
3.3.3. 7q 11.23 mikroduplikační syndrom.....	11
3.3.4. DiGeorgův syndrom .....	12
3.3.5. Wolf-Hirschhornův syndrom.....	12
3.4. Další přestavby asociované s PAS.....	14
3.5. Role kryptických přestaveb v etiologii PAS (diskuze).....	21
4. Závěr.....	22
Vysvětlivky k lékařským pojmům.....	23
Seznam použitých zkratk .....	24
Seznam citované literatury .....	25

## 1. Teoretický úvod

Poruchy autistického spektra jsou pojmem zastřešujícím několik skupin a stupňů celoživotního neurovývojového postižení. Podle aktuálního manuálu o duševních poruchách (DSM-V) se dělí na autistickou poruchu, Aspergerův syndrom a nespecifickou pervazivní poruchu. Diagnosticky je zohledněna míra asocializace, sklonů k repetitivnímu chování, neschopnosti empatie, špatné motoriky, vývoje, porozumění a použití jazyka a další kritéria, dle kterých je vyhodnocen typ postižení. Složitá etiologie PAS zahrnuje do možných důvodů vzniku vrozené abnormality mozku, aspekty genetické (mutace genů), environmentální, případně příspěvek všech v různé míře.

Lidský genom obsahuje velký počet strukturních variant – CNV (copy number variants). Jedná se o úseky 1-3 Mb dlouhé, projevující se delecemi nebo duplikacemi a jejich množství nalezené v lidském genomu stále není konečné. Tato práce se zaměřuje na krátké delece a duplikace (souhrnně kryptické přestavby), měřící méně než 3-5 Mb, působící patologie v lidském organismu, poruchy autistického spektra nevyjímaje. Kryptické přestavby jsou chromosomové aberace malého rozsahu, nezjistitelné pouze cytogenetickým pruhováním. Postihují prakticky každý chromosom, ale na určitých jsou detekované častěji. K jejich detekci se používají molekulárně-cytogenetické metody, které se neustále zdokonalují. Lokus, který je nejčastěji spojován s PAS, je 15q11-q13, jehož paternální delece způsobuje Prader-Willi syndrom a maternální delece Angelmanův syndrom. Frekvence obou syndromů je průměrně 1/10 000-15 000 obyvatel. Další kandidátní lokusy se nachází často na chromosomu 1, 2, 7 nebo 16.

Cílem této práce je shrnout poznatky o dosud známých přestavbách a podat základní informace o jejich genetické stránce a o lidských patologiích, které způsobují, především týkajících se poruch autistického spektra.

## 2. Kryptické přestavby

### 2.1. Charakteristika kryptických přestaveb

Kryptické přestavby chromosomů jsou aberace malého rozsahu nezjistitelné klasickým cytogenetickým pruhováním metafázních chromosomů. Velikost těchto přestaveb je totiž většinou menší než 3-5 Mb. Tyto aberace - mikrolece, mikroduplikace a vzácněji i mikrotranslokace vedou často k patologickým změnám v organismu. Vznikají tak komplexní postižení, syndromy (někdy také „syndromy přilehlých genů“, dle zásahu oblasti, ve které leží větší množství důležitých genů), které se pojí například s mentální retardací, epilepsií či autismem. K diagnostice se užívá molekulárně-cytogenetických metod většinou odvozených od fluorescenční in situ hybridizace (FISH).

#### 2.1.1. Variabilita počtu kopií (CNV)

CNV (copy number variants) jsou strukturní varianty lidského genomu, projevující se ztrátou (delece) nebo získem (duplikace) genetického materiálu. Variabilní úseky mohou být velké od 1 kb až po několik Mb (Stankiewicz a Lupski, 2010). Tyto fragmenty, co se délky týče, můžeme považovat za mezičlánek mezi variabilitou na úrovni jednonukleotidových polymorfismů a dobře známými, mikroskopicky pozorovatelnými chromosomovými aberacemi. Přestože je stále řeč o patogenitě těchto variant, mnoho CNV je přirozenou součástí lidského genomu a nebyla nalezena spojitost s žádnými chorobami ani syndromy (Watson et al., 2014).

### 2.2. Vznik přestaveb

Přestože CNV mohou být nalezeny na všech místech v genomu, určité úseky jsou k přestavbám náchylnější - říká se jim LCR (low copy repeats; repetitivní sekvence o nízkém počtu opakování) nebo SD (segmentové duplikace). Těmito homologními sekvencemi je ohraničena většina nalezených mikropřestaveb (Watson et al., 2014). Jejich délka se pohybuje od 10 do 400 kb a nacházejí se v subtelomerických oblastech a blízko centromery. Interakce mezi těmito oblastmi mohou být intrachromosomové (týkající se odlišných chromosomů) nebo interchromosomové (na témže chromosomu). Jsou to místa bohatá na CG páry, která sdílejí až 97 % homologií a během evoluce vznikly pravděpodobně duplikacemi (Shaffer a Lupski, 2000). Mezi těmito úseky často probíhá nealelická homologní rekombinace (NAHR),

kteřá funguje pŕedevším jako mechanismus vzniku patogenních CNV a potažmo mikrodelečních či mikroduplikačních syndromů. Díky homologii párů LCR se během dělení párují nealelické kopie (ležící na odlišných chromosomech) a po následném crossing-overu vznikají v dceřiných buňkách chromosomové pŕestavby (Gu et al., 2008).

### 3. Poruchy autistického spektra

Autismem rozumíme značně různorodou skupinu poruch, které souhrnně nazýváme poruchami autistického spektra (dále PAS). Dětský autismus byl poprvé popsán psychiatrem L. Kannerem (1943) v USA a následně H. Aspergerem (1944, překlad 1991) z Rakouska. Oba pozorovali nejen určité stupně mentální retardace, ale především změny ve verbální komunikaci a neschopnost sociální interakce či vazby k lidem. Kanner pracoval s pojmem dětská autistická porucha, ovšem z diagnostického hlediska by bylo dnes již mnohem složitější jednotlivé odchylky správně zařadit. V jeho studii se setkáváme s 11 autistickými dětmi (tři dívky a osm chlapců), z nichž některé ani nemluvily. U zbylých se projevovala echolalie („papouškování“ slov), užívání nesmyslných a nepochopitelných výrazů (osobitý slovník) a záměny zájmen. Též se věnoval psychologickému vyšetření rodičů a užívá pojem „refrigerator mother/parents“, které reflektuje chladný vztah rodičů k postiženému potomkovi (Kanner, 1943).

Zvláštním úkazem, který je dáván do souvislosti s PAS, je tzv. savant syndrom. Rodiči je popisován jako neobvyklé nadání či znalost, která převyšuje určitou populační mez. Jedná se o výjimečné schopnosti v oblasti matematiky, hry na hudební nástroje apod. Bohužel je savant syndrom často doprovázen nízkým IQ (Howlin et al., 2009).

#### 3.1. Klasifikace poruch autistického spektra a jejich projevy

Podle amerických Centers for Disease Control and Prevention (dále CDC) se PAS dělí do tří kategorií: autistická porucha, Aspergerův syndrom a nspecifická pervazivní choroba (URL1). Pro tuto práci bude použito dělení dle CDC v souladu s American Psychiatric Association (APA) a aktuálním diagnostickým manuálem z roku 2013: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (Regier et al., 2013).

##### 3.1.1. Autistická porucha

U autistické poruchy, neboli „klasického autismu“ jsou vždy přítomny tyto tři symptomy projevující se v různé míře: problém v sociální interakci, komunikaci a sklony k repetitivnímu chování. Většinou má porucha nástup u dětí do tří let věku a postupně graduje, jen málo případů se setká s regresí či zmírněním symptomů. Děti nenavazují oční kontakt, přestávají slyšet na svoje jméno. Řeč má opožděný vývoj, s mnohými logopedickými a jinými vadami,

častá je mentální retardace. Prevalence autistické poruchy je průměrně 2/1000 obyvatel (Fombonne 2009).

### **3.1.2. Aspergerův syndrom**

Jednoduše by se dalo říci, že Aspergerův syndrom je mírnější forma autistické poruchy. Poprvé byly projevy popsány rakouským pediatrem H. Aspergerem, který souhrn poruch nazýval „autistická psychopatie“, jejíž kritéria byla: špatná motorika, neschopnost empatie a chybějící schopnost neverbální komunikace (Asperger, 1944, překlad Frith, 1991). Jedinci trpící Aspergerovým syndromem mívají průměrné až nadprůměrné IQ, neobvyklé zájmy, tíhnou k opakovaným činnostem a k rituálům, špatně se přizpůsobují změnám. Kognitivní vývoj ani vývoj řeči není opožděný. Prevalence tohoto syndromu je průměrně 0,6/1000 obyvatel (Fombonne, 2009).

### **3.1.3. Nespecifická pervazivní porucha**

Nespecifická pervazivní porucha (pervasive developmental disorder not otherwise specified; PDD-NOS) je diagnostikována tehdy, když symptomy autismu odpovídají, nicméně není jich přítomno tolik, aby byla pomocí hodnotících kritérií (DSM-V) jednoznačně diagnostikována autistická porucha nebo Aspergerův syndrom. Vývoj řeči není opožděn, nicméně se objevují opět atypické vzorce chování a potíže s užitím jazyka a jeho porozuměním (Johnson et al., 2007). Prevalence této poruchy je průměrně 3,7/1000 obyvatel (Fombonne, 2009).

## 3.2. Etiologie PAS

V dnešní době je teorií o vzniku této neurovývojové komplexní poruchy nespočet (souhrn v přehledném review Ratajczak, 2011), ale vzhledem k různorodosti projevů nemá pravděpodobně ani jednu konkrétní příčinu, přičemž vliv genetiky zůstává v popředí (Ratajczak, 2011). Zjednodušeně, pokud máme variabilitu projevů, musí existovat variabilita v příčinách. Přesný mechanismus vzniku PAS není znám, pravděpodobně vzniká až při kombinaci několika faktorů (Chaste a Leboyer, 2012). Co však potvrzené je, je příčina PAS z neurologického hlediska. Jedná se o abnormality mozku (hlavně levé poloviny) a mozkového kmene, především o propojení mozkových center (Penn, 2006). Dědičnost autismu či autistických rysů má velký podíl především u jednovaječných dvojčat, u nichž se konkordance blíží až k 90 % (Bailey et al. 1995). Genetické faktory mají v případech dědičnosti kumulativní efekt – PAS se projeví jen při určitém počtu kopií, které potomek zdědí (Toma et al., 2014).

Z genetického hlediska existuje až 450 genů, jejichž *de novo* mutace výrazně zvyšují riziko vzniku PAS (Ronemus et al., 2014). Jeden z prvních potvrzených genů s prokazatelným účinkem byl *FMR1* na chromosomu X, způsobující syndrom fragilního X u chlapců, z nichž 20 % trpí zároveň PAS (Hatton et al., 2006). Dalšími kandidátními geny byly *NLGN3*, *NLGN4X* (produkují neuroliginy, účastníci se např. adheze neuronů a signalizace během synapse) (Jamain et al., 2003) nebo *SHANK3* (produkt, protein Shank3, spojuje neurotransmitery s aktinovým cytoskeletem, důležitý v synapsi) (Moessner et al., 2007). Tento gen často chybí u pacientů s 22q13 delečním syndromem, avšak delece tohoto genu má značně variabilní důsledky (Sarasua et al., 2011). Často se ke genetickým příčinám řadí příliš vysoký věk rodičů (především matky starší 30-35 let) (Ratajczak, 2011).

Dalšími příčinami mohou být také infekce, vedoucí k poškození mozku plodu během těhotenství, ale také postnatálně (encefalitida) (Ratajczak, 2011). V posledních letech se také berou v potaz vlivy environmentální, např. očkování (především trojkombinace spalničky, příušnice a zarděnky) na rozvoj PAS. Jedná se především o účinek látky thimerosalu, což je organická sloučenina, která sloužila jako konzervant ve vakcínách díky svému antiseptickému účinku a nyní se již pro tento účel nepoužívá. Většina domněnek o škodlivosti vakcín v tomto směru byla vyvrácena (Price et al., 2010).

### 3.2.1. Kandidátní geny PAS

Při testování kandidátních genů (tedy těch, které by mohly zodpovídat za vznik PAS) hraje roli především fakt, že postižené geny (pokud je jich více) mohou mezi sebou interagovat. Vzniká tedy problém, který vědce uvádí opět do nejistoty a pomůže ho objasnit až budoucí výzkum (Toma et al., 2014). Internetový portál SFARI Gene (URL2) shromažďuje informace o možných kandidátních genech PAS. Přehled níže uvádí 10 nejčastěji nacházených a zkoumaných genů (většinou asociovaných s neurotransmitery, synapsemi, jejich stabilitou, uspořádáním a růstem) u pacientů s PAS (Tabulka 2). V tabulce jsou tučně vyznačeny geny, které, pokud jsou mutovány, jsou často objektem mikrolece či mikroduplikace.

**Tabulka 2.** Přehled nejčastěji nacházených genů asociovaných s autismem (sestaveno dle databáze SFARI Gene).

Zkratka genu	Název genu	Literatura
<b>NRXN1</b>	<b>neurexin 1</b>	(Dabell et al., 2013)
<b>SHANK3</b>	<b>SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3</b>	(Soorya et al., 2013)
<b>MECP2</b>	<b>methyl CpG binding protein 2</b>	(Iourov et al., 2013)
CNTNAP2	contactin associated protein-like 2	
PTEN	phosphatase and tensin homolog	
<b>FMR1</b>	<b>fragile X mental retardation 1</b>	(Vengoechea et al., 2012)
CACNA1C	calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1C subunit	
DMD	dystrophin	
OXTR	oxytocin receptor	
RELN	reelin	

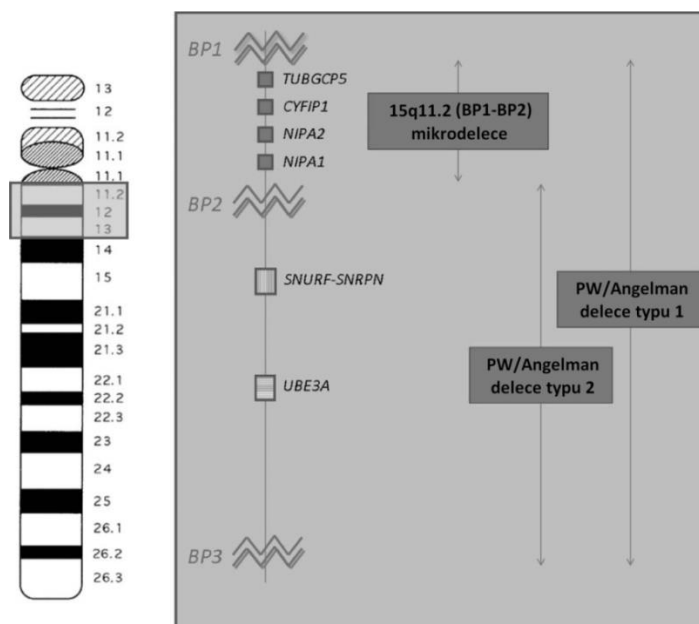
Jedním ze zajímavých genů je *MECP2*, lokalizovaný na dlouhém raménku chromosomu X (Xq28). Defekt tohoto genu, v 95 % *de novo* (inzerce, delece jednotlivých bází až celého genu), se projevuje jako Rettův syndrom, který byl v roce 2013 odstraněn z DSM-V, protože byla objasněna jeho molekulární příčina. Případ pěti pacientů s Xq28 mikrolecí uvádí Iourov et al. (2013). Tato mikrolece byla zodpovědná za 25 % případů s mutovaným genem *MECP2*. Zvláštností tohoto syndromu je normální vývoj až do období 6-18 měsíců, po němž následuje období stagnace, nebo dokonce regrese již nabytých dovedností. Proto je Rettův syndrom často diagnostikován chybně a zaměňován s autistickou poruchou (přehledně zpracováno v review Samaco a Neul, 2011).

### 3.3. Syndromy asociované s PAS

Příčin vzniku autismu je mnoho. Z genetického hlediska se v dnešní době mnoho studií zaměřuje právě na kryptické přestavby, jako možné spouštěče autismu, ale mimo jiné i epilepsie či půdu pro různé stupně mentální retardace. Tyto přestavby dávají vznik onemocněním- syndromům, jejichž bližší popis a souvislost s PAS bude uveden pod jejich jednotlivými názvy. V této kapitole bude věnována pozornost známějším a hojně mapovaným syndromům.

#### 3.3.1. Prader-Willi syndrom

Prader-Willi syndrom (dále PWS) je onemocnění, způsobené delecí na paternálně zděděném chromosomu v oblasti 15q11-q13 nebo je deletovaná oblast maternálně disomická. Většinou se jedná o úsek na 15. chromosomu dlouhý zhruba 4 Mb (Obrázek 1). Na tomto a následujícím (Angelmanově) syndromu je často zkoumán fenomén imprintingu. Zjednodušeně by se dalo říci, že mikrolece téže chromosomální oblasti ústí ve dva zcela odlišné fenotypy, záleží však na tom, zda postihuje chromosom zděděný od otce či od matky. Na rozdíl od Angelmanova syndromu, k propuknutí PWS nestačí pouze mutace jednoho genu, ale nejméně dvou, které jsou exprimovány na paternálním chromosomu (Cassidy a Schwartz, 1998).



**Obrázek 1** – ideogram chromosomu 15 se třemi body zlomu (breakpoints; BP) – region pro 15q11.2 mikrolececi (BP1-BP2) a Prader-Willi(PW)/Angelmanův syndrom (upraveno podle Vanlerberghe et al., 2015)

Typický fenotyp (Obrázek 2) zahrnuje mandlovité oči, úzkou hlavu ve spánkové oblasti, svalovou hypotonii, nedostatek pohlavních hormonů a u mužů kryptorchismus (nesestouplá varlata). Pacienti mají zvýšenou chuť k jídlu, což spěje k obezitě a dále například k diabetu. Motorický vývoj a vývoj řeči je opožděný. Časté jsou poruchy chování – záchvaty vzteku a agresivity a poruchy spánku (Veltman et al., 2004). Veltman et al., 2005 dále uvádí, že 38 % pacientů s PWS s uniparentální disomií trpělo PAS a srovnává tento výsledek s 18 % pacientů s PWS, zapříčiněném delecí 15q11-q13 a s 2 % pacientů s AS.

U pacientů s uniparentální disomií se v duplikované oblasti 15q11-q13 zvyšuje riziko PAS z důvodu nadměrné exprese maternálních genů, zahrnující i *UBE3A* (funkce popsána u AS) (Bolton et al., 2001). U pacientů s duplikací 15q11-q13 se vyskytuje tzv. isodicentrický chromosom 15 (s dvěma centromerami), mající ve většině případů maternální původ. PAS byly pozorovány u 1-3 % pacientů s isodicentrickým chromosomem 15 (Cook et al., 1997).

Problémem s komorbiditou PWS/AS a PAS je nedostatečný vzorek pacientů napříč literaturou a ne zcela sjednocené metody k testování PAS. Tento problém by jistě pomohl objasnit další výzkum (Veltman et al., 2004).



**Obrázek 2** – obézní žena s PWS- typické ukládání tuku (A) a pacient (muž) s typickými rysy v obličeji (B) (převzato z Cassidy & Schwartz, 1998)

### 3.3.2. Angelmanův syndrom

Angelmanův syndrom (dále AS) je neurovývojová porucha a zároveň mikrodeleční syndrom způsobený delecí úseku 15q11-q13 (totožný úsek jako PWS) měřící celkem až 6 Mb (Sahoo et al., 2006) na maternálním chromosomu (zděděném od matky) nebo se projeví v případě uniparentální disomie, což v tomto případě znamená, že jsou oba chromosomy 15 zděděny od

otce (u PWS je tomu naopak). V tomto kritickém regionu je přítomen gen *UBE3A*, který kóduje protein E6-AP, jenž přenáší ubiquitinové molekuly a je tedy důležitým faktorem při degradaci proteinů. Mutace/ztráta genu vede přímo ke vzniku AS (Cassidy a Schwartz, 1998). Nejčastější bývá delece typu 2 mezi BP2-BP3 (Obrázek 1) (Christian et al., 1995), nicméně PAS jsou majoritně přítomny u pacientů s delecí typu 1 mezi BP1-BP3 (Obrázek 1), u nichž bývají těžší i ostatní projevy (Sahoo et al., 2006). Syndrom častěji postihuje ženy, nicméně to není pravidlem. Fenotypově se pacienti příliš neliší, klinické projevy jsou ve srovnání s jinými přestavbami konstantní. Diagnostikována bývá jak autistická porucha, tak PAS obecně. Komorbidita autistické poruchy/PAS a AS ve studii Bonati et al. (2007) byla 61 %, tedy 14 z 23 pacientů. Mutace v genu *UBE3A* se zdály být asociovány s PAS, ale distálněji lokalizované mutace už nikoli. Ze vzorku sedmi pacientů s mutací *UBE3A* byla pěti diagnostikována PAS (Bonati et al., 2007). Motorické a kognitivní funkce jsou zaostalé, pacienti trpí těžkou mentální retardací, mikrocefalií, někdy epilepsií, nekontrolovatelnými a bezdůvodnými záchvaty smíchu, typicky tleskají rukama, jsou přátelští a komunikativní, působí vesele (Obrázek 3). Mívají široká ústa se zuby daleko od sebe a silný prognatismus (Angelman, 1965). Frekvence AS i PWS je průměrně 1/10 000-15 000 obyvatel (Cassidy et al., 2000).

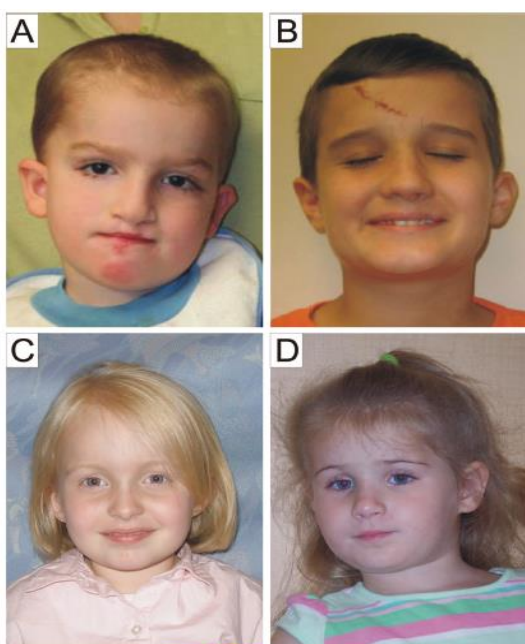
PAS jsou považovány za doprovodný behaviorální fenotyp tohoto syndromu, přidružené především k delecí regionu, vykazující v různých studiích komorbiditu s AS 50 % (Sahoo et al., 2006), 80 % (Trillingsgaard et al., 2004) a dokonce i 100 % (Steffenburg et al., 1996).



**Obrázek 3** – pacientka s Angelmanovým syndromem při toporné chůzi (A) a jiná žena s typickým úsměvem a rysy v obličeji (B) (převzato z Cassidy a Schwartz, 1998)

### 3.3.3. 7q 11.23 mikroduplikační syndrom

Jedná se o syndrom, způsobený mikroduplikací, reciprokou k mikrodeleci v témže lokusu 7q11.23, která vede k dobře zmapovanému Williams-Beurenovu syndromu. Tato duplikace, zděděná či vzniklá *de novo*, má velikost 1,4-1,5 Mb. Aberace se projevuje trigonocefalií (předčasně srostlý metopický šev – lebka trojúhelníkovitého tvaru) (Obrázek 4), epilepsií, opožděným vývojem, špatným vývojem řeči, mentální retardací (přestože menšina pacientů vykazuje i normální IQ) a různými formami PAS, diagnostikovanými dle dotazníků Aberrant Behavior Checklist–Community Version (ABC-CV) a Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic (ADOS-G) (Berg et al., 2015). Dle Van der Aa et al. (2009) je prevalence PAS u tohoto syndromu méně než 50 %, a přestože je vzorek značně variabilní, PAS se řadí k fenotypu tohoto syndromu. Pro přesnější výsledky budou potřeba v budoucnosti obsáhlejší studie a především testování všech probandů na PAS, a to i když nebudou vykazovat příznaky (Berg et al., 2015). Pacienti mají silné a rovné obočí a úzké rty (Torniero et al., 2008). Frekvence tohoto syndromu v populaci je 1/13,000-20,000 obyvatel (Van Der Aa et al., 2009).

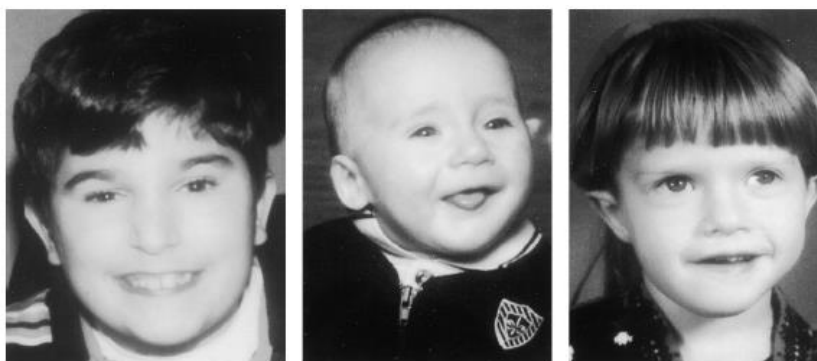


**Obrázek 4** – pacienti (A, B, C, D) s mikroduplikací 7q11.23 a variabilním fenotypem (převzato z Berg et al., 2015)

### 3.3.4. DiGeorgův syndrom

Jinak také velokardiofaciální syndrom (Obrázek 5) je způsoben ve většině případů intersticiální delecí oblasti 22q11.2 zhruba 3 Mb dlouhou. Projevuje se mírnou mentální retardací, schizofrenií, změnami nálad, hyperkinetickou poruchou. Kvůli poruše metabolismu vápníku trpí pacienti hypokalcemií. Nedostatečný vývoj thymu také vede k poruchám imunity. Časté jsou rozštěpy rtu a srdeční vady. Povahově stydliví pacienti neumí navazovat kontakt a obecně nejsou schopni socializace, mívají poruchy učení (McDonald-McGinn et al., 2001). PAS byly diagnostikovány převážně dle standardizovaného review (ADI-R) u 20 % osob z celkového vzorku 98 pacientů (Fine et al., 2005). Genem, asociovaným s autismem a zároveň s tímto syndromem je adenosin  $A_{2A}$  receptorový gen (*ADORA2A*). Přispívá k fenotypové expresi syndromu a existuje možnost, že je přímo kauzální. Stejnomený protein hraje roli v imunitě a v regulaci krevního toku, především způsobuje vazodilataci koronárních tepen (Freitag et al., 2010). Reciproká duplikace tohoto regionu není častá a byla objevena u pacientky s diagnostikovanou autistickou poruchou (Mukkades a Herguner, 2007).

Tento syndrom je nejčastěji diagnostikovaný mikroleční syndrom s frekvencí 1/6000 a 1/3800 (hispánská populace). Polovina narozených dětí se nedožívá prvního roku (Botto et al., 2003).

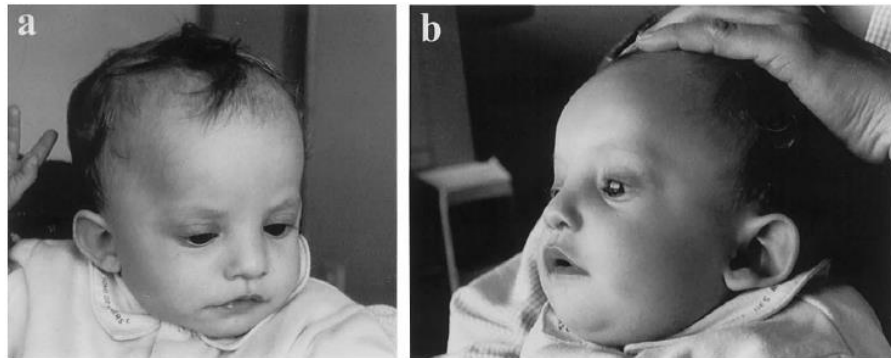


**Obrázek 5** – tři vybraní pacienti v dětském věku a variabilní znaky v obličeji (převzato z McDonald-McGinn et al., 2001)

### 3.3.5. Wolf-Hirschhornův syndrom

Wolf-Hirschhornův syndrom (WHS) (Obrázek 6) vzniká terminálními delecemi subtelomerického úseku na krátkém raménku chromosomu 4, konkrétně v oblasti 4p16.3. Tyto mikrolece mohou být různě dlouhé, v rozmezí od 1,9 Mb do 3,5 Mb. Delece kratší než

3,5 Mb většinou znamená mírnější formu postižení a nese název Pitt-Rogers-Danksův syndrom. Ve studii Fisch et al. (2008) byla prokázána souvislost syndromu a autistických rysů, nicméně jen nepatrné procento pacientů PAS skutečně trpělo. Daleko častěji je diagnostikována hyperkinetická porucha či mentální retardace, mikrocefalie, abnormality skeletu, rozštěpy patra a rtu a srdeční vady. V lokusu této mikrolece se nachází gen TNIP2, kandidátní gen PAS. Produkt (protein) tohoto genu je zapojen do mechanismu apoptózy endoteliálních buněk (Salyakina et al., 2011). Incidence tohoto syndromu je 1/20 000-50 000 obyvatel (Lurie et al., 1980).



**Obrázek 6** – čelní (a) a boční (b) pohled na pacienta s WHS- vysoké čelo, vystouplý kořen nosu, velké oči, směrem dolů ohnuté koutky úst, dysmorfity uší (převzato ze Zollino et al., 2003)

### 3.4. Další přestavby asociované s PAS

Mimo hojně mapovaných a známějších přestaveb bylo v poslední době objeveno i mnoho nových, ale neméně zásadních, co se fenotypového projevu týče. V drtivé většině byl však testován malý vzorek pacientů a opomíjen mechanismus, kterým přestavba na vznik autismu působí, je tedy jasné, jakým směrem by se měl budoucí výzkum ubírat. Tato kapitola má za úkol podat ucelený náhled na nové přestavby a upozornit na nedostatečnou hloubku a informace o souvislosti s PAS ve vědeckých studiích. V následujícím souhrnném přehledu jsou uvedeny kryptické přestavby, asociované s autismem (Tabulka 2).

**Tabulka 2.** Přehled chromosomálních přestaveb asociovaných s autismem, jejich lokace na chromosomu, typ a fenotypový projev.

Lokace na chromosomu	Typ přestavby	Přidružený syndrom či fenotyp	Literatura
1q21.1	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> opožděný vývoj, MR, katarakta, HKP, ASD, srdeční vady <b>duplikace:</b> PAS, schizofrenie, deprese, vyšší postava	(Mefford et al., 2009) (Alachkar et al., 2013)
1p34.2-p34.3	mikrodelece	schizofrenie, PAS, MR, hypotonie, mikrocefalie, dlouhý, úzký obličej, propadlé oči	(Kumar et al., 2010)
2p15-p16.1	mikrodelece	MR, mikrocefalie, PAS, hypoplazie očního nervu, telekantus, nízký vzrůst, kamptodaktylie	(Dharmadhikari et al., 2012)
2q21.1	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> opožděný vývoj, MR, HKP, epilepsie, agresivita <b>duplikace:</b> opožděný vývoj, HKP, schizofrenie, PAS	(Rajcan-Separovic et al., 2007)
2q23.1	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> MR, poruchy chování, PAS, špatný motorický vývoj, klinodaktylie, úzký horní ret, malá brada, výrazný nos <b>duplikace:</b> mírnější projevy než delece	(Mullegama et al., 2013) (Talkowski et al., 2011)
3q29	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> MR, úzký obličej, velké uši, deformity hrudníku, neohrabaná chůze, PAS, mikrocefalie, opožděný vývoj řeči <b>duplikace:</b> MR, mikrocefalie	(Ballif et al., 2008) (Lisi et al., 2008)
8p21	mikrodelece	PAS (PDD-NOS), HKP, opožděný vývoj řeči, MR,	(Izumi et al., 2011)

		zapadlé oči, rovné obočí, makrocefalie, prognatismus	
11q13.1	mikrodelece	syndrom mnohočetné endokrinní neoplázie, opožděný vývoj řeči, PAS, retrogenie, srostlé obočí, široký kořen nosu	(Mohrmann et al., 2011)
15q11.2	mikrodelece	opožděný vývoj, PAS, srdeční vady, epilepsie, problémy chování	(Vanlerberghe et al., 2015)
15q13.2-q13.3	mikrodelece	PAS, epilepsie, špatná motorika, vývoj řeči, HKP	(Miller et al., 2014)
15q13.3	mikrodelece	PAS, MR, schizofrenie, epilepsie, hypotonie, bipolární porucha	(Ben-Shachar et al., 2009)
15q24	mikrodelece/duplikace	PAS, opožděný růst (nedostatek růst. hormonu), MR, ztráta sluchu, kýla, protáhlý obličej, hypertelorismus, epikantus, masivní spodní ret	(Cukier et al., 2011)
16p11.2	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> opožděný vývoj, MR, epilepsie, PAS, nízko posazené uši, syndaktylie <b>duplikace:</b> nízká hmotnost, menší hlava, PAS, většinou normální IQ, malformace ledvin a vylučovací soust.	(Weiss et al., 2008)
16p11.2-p12.2	mikrodelece/duplikace	PAS, MR, nízký vzrůst	(Battaglia et al., 2009) (Tabet et al., 2012) (Finelli et al., 2004)
16q24.3	mikrodelece	PAS, vrozené srdeční vady, MR	(Sacharow et al., 2012)
17q12	mikrodelece/duplikace	<b>delece:</b> MR, epilepsie, opožděný vývoj <b>duplikace:</b> PAS, MR, faciální dysmorfismus Mayer–Rokitansky–Küster–Hauserův syndrom	(Palumbo et al., 2014)
17p13.3	mikroduplikace	PAS, nízký vzrůst, nižší IQ	(Bruno et al., 2010)
18q12.1	mikroduplikace	PAS, MR, epilepsie, nízký vzrůst	(Wang et al., 2013)

### Mikrodelece/duplikace 1q21.1

Jedná se o vzácné přestavby na dlouhém raménku chromosomu 1. Mikrodelece v tomto místě způsobuje opožděný vývoj (nejčastěji motorických dovedností jako sezení, stání či chůze), lehčí mentální retardaci, poruchy učení. Fenotypový projev zahrnuje výrazné čelo, baňatý nos,

velkou vzdálenost mezi nosem a horním rtem, a možnou mikrocefalii. Pacienti jsou většinou menšího vzrůstu a trpí na srdeční vady, šedý zákal, objevují se abnormality v oblasti urogenitální soustavy. Mimo psychických znaků, které napovídají PAS (problémy s komunikací a socializací), je u pacientů diagnostikována HKP (hyperkinetická porucha porucha pozornosti s hyperaktivitou) a poruchy spánku. Deletovaná oblast obsahuje např. geny, kódující efriny (*EFNA1*, *EFNA3*, *EFNA4*), což jsou tyrosin-kinázové receptory (Mefford et al., 2009).

Mikroduplikace 1q21.1 způsobuje těžší formy PAS, schizofrenii, změny nálad, deprese, výjimečně epilepsii. Opět se objevují srdeční vady, ale vyšší postava, nízko posazené uši, oči daleko od sebe. Mefford et al. (2009) uvádí 50 % (čtyři z osmi) pacientů s diagnostikovanými PAS a celkové zastoupení neurologicko-psychických poruch u pacientů s abnormalitami regionu 1q21.1 až 15 %. Existuje také kandidátní gen pro PAS, přítomný v tomto lokusu, a to *RBM8A*, který svou nadměrnou expresí ovlivňoval negativně chování testovaných myší (asocializace, úzkosti) (Alachkar et al., 2013). Samozřejmě, ať už se jedná o mikroduplikaci či mikrolececi, někteří jedinci mohou být i klinicky bez příznaků (Mefford et al., 2009)

### **Mikrodelece 1p34.2-p34.3**

Tato zhruba 3,3 Mb dlouhá přestavba na krátkém raménku chromosomu 1 způsobuje schizofrenii, PAS (chabý oční kontakt, problémy s interakcí, repetitivně vzorce chování), epilepsii, různé stupně mentální retardace, hypotonii, výjimečně mikrocefalii. Časté bývají poruchy učení a soustředění. Typický fenotyp není definovaný, jedním znakem však může být protáhlý úzký obličej a propadlé oči. Delece v tomto regionu zahrnuje mnoho genů, např. glukózový transportér 1 (*GLU1*) nebo *RIMS3* jakožto kandidátní gen pro tento fenotyp (Kumar et al., 2010).

### **Mikrodelece 2p15-p16.1**

2,6-3,2 Mb dlouhá mikrodelece na krátkém raménku chromosomu 2 je vzácná přestavba, způsobující lehčí mentální retardaci (IQ<70), mikrocefalii, je spouštěčem pro PAS, poruchy chování. Přítomná je hypoplazie očního nervu, telekantus (vzdálenější vnitřní koutky očí), padající oční víčko, nízký vzrůst a kamptodaktylie (dráповitě zahnuté prsty). V regionu jsou přítomné např. geny *OTX1* (gen, kódující oxytocin) a *XPO1* (protein Exportin 1, inhibuje transport proteinů a RNA z jádra) asociované přímo se vznikem autismu (Rajcan-Separovic et al., 2007).

### **Mikrodelece/duplikace 2q21.1**

Krátká delece na druhém chromosomu je příčinou opožděného vývoje, poruchy pozornosti či epilepsie. Přidružena je také mentální retardace a možná agresivita jedince. Pomocí aCGH metody (array comparative genomic hybridization) byla poprvé v roce 2012 zmapována nejen mikrodelece, ale také mikroduplikace tohoto regionu. U pacientů byly pozorovány projevy PAS, schizofrenie a HKP. Pouze jeden pacient byl bez příznaků. Region 2q21.1 zahrnuje pět genů, patří mezi ně například *ARHGEF4*, který kóduje protein v mozku s účinkem na stabilitu a správné zapojení neuronů (Dharmadhikari et al., 2012).

### **Mikrodelece/duplikace 2q23.1**

V tomto regionu je přítomen gen *MDB5* (kóduje protein, důležitý v methylaci DNA), jehož mutace vede k PAS, problémům chování, mentální retardaci, špatnému motorickému vývoji dítěte, často jsou přítomné specifické obličejové rysy (úzký horní ret, malá brada, výrazný nos) nebo malformace malíčku (klinodaktylie). Tyto projevy jsou v případě mikroduplikace mírnější (Mullegama et al., 2013). Region 2q23.1 s genem *MDB5* byl označen jako „kauzální lokus“ pro typický fenotyp této přestavby a zvýšené riziko PAS. Prevalence delece tohoto genu byla ustanovena na 1/500-1000 případů s PAS (Talkowski et al., 2011).

### **Mikrodelece/duplikace 3q29**

Mikrodelece 1,6 Mb velké oblasti má za následek mentální retardaci, jejíž stupeň se případ od případu liší. Do obecně variabilního fenotypu spadá úzký obličej, velké uši, krátká vzdálenost mezi nosem a horním rtem, deformity hrudního koše, klátivá či neohrabaná chůze, většina pacientů se potýká s opožděným vývojem řeči, znaky PAS, individuálně je diagnostikována mikrocefalie (Ballif et al., 2008).

Reciproká mikroduplikace není příliš zmapovaná, minimální rozsah byl stanoven na 1,61 Mb. Klinická studie tří rodinných generací popisuje lehkou až mírnou mentální retardaci, mikrocefalii. Souvislost s PAS prozatím nebyla prokázána (Lisi et al., 2008).

### **Mikrodelece 8p21**

V tomto regionu na osmém chromosomu se nachází mnoho genů, zodpovědných za neurologický vývoj. Protože delece může postihnout kolem 40 genů, je těžké určit, které jsou za daný fenotyp zodpovědné. V tomto případě se jedná o diagnostikovanou nespecifickou

pervazivní chorobu z důvodu opožděného vývoje řeči a k tomu přidružené problémy v komunikaci a socializaci, hyperkinetickou poruchu, zapadlé oči, rovné obočí, makrocefalii a prognatismus (dopředu vybíhající výběžky horní čelisti). Výjimkou nejsou ani různé stupně mentální retardace (Izumi et al., 2011).

### **Mikrodelece 11q13.1**

Mohrman et al. (2011) uvádí případ pacienta, kterému byla zjištěna pomocí metody aCGH 0,57 Mb mikrodelece na jedenáctém chromosomu. Pacient trpěl z důvodu delece genu *MEN1* syndromem mnohočetné endokrinní neoplázie (primární hyperparatyreóza, nádory endokrinní části slinivky břišní a tumory hypofýzy mozku). Jeho motorické dovednosti byly v pořádku, IQ taktéž, vývoj řeči byl však opožděný, přidružily se i další autistické rysy, jako agresivita či problémy chování. Dalšími znaky byl široký kořen nosu, retrogenie (ustupující brada) a srostlé obočí.

### **Mikrodelece 15q11.2**

Deletovaná oblast na dlouhém raménku 15. chromosomu (Obrázek 1) způsobuje opožděný vývoj jedince, PAS, vrozené srdeční vady, epilepsii a problémy s chováním (Vanlerberghe et al., 2015).

### **Mikrodelece 15q13.2-q13.3**

Tato přestavba je asociována s projevy PAS, epilepsie, vyskytují se problémy chování, špatný motorický vývoj, opožděný vývoj řeči (horší artikulace), poruchy pozornosti, hyperaktivita. Fenotypový projev je obecně podobný Angelmanovu syndromu (Miller et al., 2014).

### **Mikrodelece 15q13.3**

Studie dvanácti rodin ukazuje, že tento region (delece zhruba 1,5 Mb dlouhé oblasti) disponuje nekompletní penetrancí pro PAS, nicméně se u pacientů objevuje mentální retardace, epilepsie, hypotonie, bipolární porucha a schizofrenie. V regionu se nachází gen *CHRNA7*, který kóduje jednu z podjednotek cholinergního nikotinového receptoru, jenž tvoří iontový kanál (transport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a  $\text{Ca}^{2+}$ ). Delece genu je spojená se vznikem epilepsie či schizofrenie (Ben-Shachar et al., 2009).

## **Mikrodelece/duplikace 15q24**

Tyto mikrodelece i mikroduplikace jsou přestavby kritického regionu o délce zhruba 1,33 Mb a vykazují stejné klinické příznaky, jako jsou PAS (Aspergerův syndrom i autistická porucha), opožděný růst, mentální retardace, hypotonie, ztráta sluchu, kýla, nedostatek růstového hormonu. Přidružují se morfologické znaky jako například protáhlý obličej, masivní spodní ret, hypertelorismus (velká vzdálenost očí), epikantus (kožní záhyb překrývající vnitřní koutek oka) (Cukier et al., 2011).

## **Mikrodelece/duplikace 16p11.2**

Tento zhruba 600 kb dlouhý region obsahuje 29 genů, které jsou asociovány s neurokognitivními chorobami, jako je PAS, obezita (spojená s diabetem) nebo mikrocefalie. Jeho mikrodelece je asociována s mentální retardací, epilepsií, nízkou posazenými ušima, syndaktylií, malformací ledvin a močového ústrojí, Hirschprungovou chorobou (neprůchodnost tlustého střeva), vrozenými srdečními vadami, mikroftalmií (tzv. vada malého oka) a jinými očními vadami. Kumar et al. (2007) uvádí tři geny, které by mohly výrazně přispívat ke vzniku autismu, jedná se o *DOC2A*, *MAPK3* a *ALDOA*, jejichž dráhy vychází z mozku.

Reciproká mikroduplikace se projevuje PAS, poruchami CNS (schizofrenie), anorexií, mikrocefalií a menší velikostí hlavy. Jak delece, tak duplikace byly pozorovány u 1 % pacientů s PAS (Weiss et al., 2008).

## **Mikrodelece/duplikace 16p11.2-p12.2**

Mikroduplikace je asociována s PAS, mentální retardací a malým vzrůstem, nicméně fenotyp pacientů není dobře popsán (Tabet et al., 2012, Finelli et al., 2004). Většina případů s deletovaným regionem projevy PAS nevykazuje (Battaglia et al., 2009).

## **Mikrodelece 16q24.3**

Tento mikrodeleční syndrom se projevuje opožděným vývojem, epilepsií, vrozenými srdečními vadami, anomáliemi v obličejí a PAS (Sacharow et al., 2012).

## **Mikrodelece/duplikace 17q12**

Tato 1,4 Mb dlouhá mikrodelece se manifestuje mentální retardací, epilepsií či vážně opožděným vývojem. Mikroduplikace regionu způsobuje PAS.

Aberace (jak delece, tak duplikace) postihuje region pro gen *NFI* (produkce neurofibrominu) a *HNF1B*. Bodové mutace v tomto genu jsou spojeny s diabetem, vznikem renálních cyst a především s Mayer–Rokitansky–Küster–Hauserovým syndromem u žen, kterým jsou diagnostikovány PAS, mentální retardace a faciální dysmorfismus (Palumbo et al., 2014).

## **Mikroduplikace 17p13.3**

Na rozdíl od mikroduplikace tohoto regionu, delece nezahrnuje projevy PAS. V oblasti dlouhé 72 kb leží pouze jeden gen- *YWHAE*. Pacienti mají nízký vzrůst a nižší IQ (Bruno et al., 2010).

## **Mikroduplikace 18q12.1**

Wang et al. (2013) uvádí případ pacientky s mikroduplikací na osmnáctém chromosomu s délkou 4 Mb. Kromě mentální retardace a epilepsie vykazovala znaky PAS, na které byla testována pomocí dotazníků ADI-R a ADOS-G. Jednalo se o sklony k repetitivnímu chování a osobitý slovník. Mimo nižšího vzrůstu nebyly zjištěny žádné tělní anomálie.

### 3.5. Role kryptických přestaveb v etiologii PAS (diskuze)

Většina studií neřeší přesné mechanismy, jimiž uvedené přestavby působí na vznik PAS. Důsledky mutací pro funkčnost a transkripci genů, a to i ležících v těsné blízkosti mutované oblasti, jsou potvrzené (Sebat et al., 2007), nicméně není snadné určit, které z nich mohou být kandidátní pro PAS. Například hojně mapovaný gen *CNTNAP2* byl potvrzen (Alarcón et al., 2008) i zavržen (Toma et al., 2013; Murdoch et al., 2015) jako původce PAS a podobný rozpor nastává i u dalších genů (*SHANK3*). Existují také dva názory, co se etiologie PAS týče. Nejnovější poznatky dávají za pravdu alternativnímu modelu – genově-environmentálnímu (Chaste a Leboyer, 2012), který se demonstruje na dvojčatech. Autistické dítě reaguje na prostředí citlivěji (snížená tolerance) než jeho sourozenec a nastávají u něj častěji prenatální a perinatální komplikace. Na druhou stranu v případech, kdy jsou určité CNV silně asociovány s PAS (myšleno při vysoké komorbiditě), zřejmě přestavby PAS přímo způsobují, než že by pouze přispívaly k jejich vzniku (Sebat et al., 2007). Vystává také otázka, zda je vůbec možné, aby přítomné přestavby způsobovaly pouze PAS a nebyly k nim přidruženy jiné vývojové poruchy. Ve studii zabývající se mikrodelecí v lokusu 16p11.2 (Kumar et al., 2007) je např. mentální retardace diagnostikována oproti autismu velmi zřídka nebo vůbec. Tato mikrodelece je známá jako nejčastější genomová přestavba, spojená s autismem. V lokusu se nachází až 25 genů, tudíž je možné mnoho z nich považovat za kandidátní. Ani pacienti ze studie Mefford et al. (2008) s mikroduplikací 1q21.1 netrpěli PAS a zároveň MR. Také odpověď na otázku, zda přestavba obecně sama způsobí vznik PAS či jsou PAS důsledkem několika faktorů, je nejasná a Kumar et al. (2007) upozorňuje na důležitost budoucích studií. Navzdory všem spekulacím, informací pro konkrétní mikropřestavby je bohužel stále nedostatek, a to především kvůli malému výskytu (0,7 %) kryptických aberací v celé populaci (Grati et al., 2015).

## 4. Závěr

V posledním desetiletí bylo díky rychlému vývoji cytogenetických metod objeveno mnoho nových kryptických přestaveb, nicméně jejich počet není zdaleka konečný. Tento počet by se mohl ještě mnohonásobně zvýšit, pokud by se přihlédlo k množství nikdy nedetekovaných kryptických přestaveb, které jsou letální (Brewer et al., 1998; Brewer et al., 1999). Mnoho přestaveb, způsobujících mikroleční či mikroduplikační syndromy není zcela důkladně prozkoumáno, co se souvislosti s poruchami autistického spektra týče a množství objevených kandidátních genů stále narůstá.

V této práci jsou představeny různé způsoby vzniku PAS- genově-environmentální model, genetické faktory a kandidátní geny, které výrazně přispívají k projevům onemocnění a v poslední dekádě je kladen velký důraz na objasnění jejich vztahu k PAS. Dále je zmíněno několik známějších syndromů, diagnostikovaných u většího počtu pacientů, ale i mnoho relativně nových a vzácných přestaveb, které se vyskytly jen v několika málo případech, popřípadě se od sebe pacienti fenotypově značně lišili. Velká komplexita tohoto onemocnění prozatím zabraňuje vědcům s přesností určit jeho molekulární podstatu u každého pacienta. Neurologické změny v důsledku mikropřestaveb jsou často spojeny s epilepsií (synapse v mozku) nebo mentální retardací, existuje ale možnost, že se tyto problémy nevyskytují současně s PAS nebo jen výjimečně. Není jasné, zda k projevům PAS mikropřestavby obecně pouze přispívají, nebo je přímo způsobují, ale například po odhalení příčiny Rettova syndromu (mutace či mikrolece genu *MECP2*) je výzkum na správné cestě.

Problém vidím také v cytogenetickém vyšetření, na které rodiče dítěte přistoupí až ve chvíli, kdy se začnou objevovat behaviorální problémy spojené s PAS. V tomto ohledu chybí větší osvěta (popularizace tohoto onemocnění a jeho projevů) a především větší pozornost rodičů, věnovaná odchylkám v chování jejich dítěte. V nejbližších letech se jistě na tomto poli vědecké práce dočkáme nových objevů a pokroků v již tak komplexní diagnostice.

## Vysvětlivky k lékařským pojmům

*bipolární porucha* – maniodepresivní psychóza, porucha stavů nálady

*epikantus* – kožní řasa, vycházející z horního víčka a zakrývající vnitřní koutek oka

*hyperkinetická porucha* – porucha pozornosti s hyperaktivitou

*hyperparatyreóza* – nadměrná produkce parathormonu buňkami příštítných tělísek

*hypertelorismus* – nadměrně vzdálené oči

*hypokalcemie* – snížená hladina vápníku v krvi

*hypoplazie* – nekompletní nebo opožděný buněčný vývoj

*hypotonie* – svalový tonus/napětí

*kamptodaktylie* – trvale sevřené prsty

*katarakta* – šedý zákal

*klinodaktylie* – malformace prstů, střední článek má klínovitý tvar a koncový uhýbá do strany

*kryptorchismus* – porucha sestupu varlete/varlat

*makrocefalie* – velký vzrůst hlavy

*mikrocefalie* – předčasně ukončený vývoj mozku a mozkoviny

*mikroftalmie* – malé a nedostatečně vyvinuté oko

*endokrinní neoplázie* – výskyt tumorů na žlázách s vnitřní sekrecí

*prognatismus* – dopředu vybíhající alveolární výběžky horní čelisti

*retrogenie* – nápadně ustupující brada

*syndaktylie* – vrozený srůst prstů nebo jejich neúplné oddělení

*telekantus* – větší vzdálenost mezi vnitřními koutky očí

*trigonocefalie* – předčasně srostlý metopický šev na lebce

## Seznam použitých zkratek

<i>ADI-R</i>	Autism Diagnostic Interview- Revisited; diagnostický rozhovor
<i>ADOS-G</i>	Autism Diagnostic Observation Schedule; observační metoda
<i>APA</i>	Americká psychiatrická asociace
<i>AS</i>	Angelmanův syndrom
<i>CDC</i>	Centra pro kontrolu nemocí
<i>CNS</i>	centrální nervová soustava
<i>CNV</i>	copy number variants; variabilita počtu kopií
<i>DSM-V</i>	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch (5. vydání)
<i>HKP</i>	hyperkinetická porucha
<i>IQ</i>	inteligenční kvocient
<i>kb</i>	kilo páry bází ( $10^3$ párů bází)
<i>LCR</i>	low copy repeats
<i>Mb</i>	mega páry bází ( $10^6$ párů bází)
<i>MR</i>	mentální retardace
<i>NAHR</i>	nealelická homologní rekombinace
<i>PAS</i>	poruchy autistického spektra
<i>PDD-NOS</i>	nespecifická pervazivní porucha
<i>PWS</i>	Prader-Willi syndrom
<i>WHS</i>	Wolf-Hisrhhornův syndrom

## Seznam citované literatury

URL1: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html>

URL2: <https://gene.sfari.org/>

- Alachkar A, Jiang D, Harrison M, Zhou Y, Chen G, Mao Y (2013) An EJC Factor RBM8a Regulates Anxiety Behaviors. *Current Molecular Medicine* 13(6): 887-899
- Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, Sebat J, Wigler M, Martin CL, Ledbetter DH, Nelson SF, Cantor RM, Geschwind DH (2008) Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet.* 82(1):150-9
- Angelman H (1965) 'Puppet' Children A Report on Three Cases. *Developmental Medicine & Child Neurology* 7 (6):681–88
- Asperger H, překlad Frith U (1991) 'Autistic Psychopathy' in Childhood. *Autism and Asperger Syndrome.* 37–92. New York, NY, US: Cambridge University Press
- Autism Spectrum Disorder, In: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* American Psychiatric Publishing; 2013
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M (1995) Autism as a Strongly Genetic Disorder: Evidence from a British Twin Study. *Psychological Medicine* 25 (01): 63–77
- Ballif BC, Theisen A, Coppinger J, Gowans GC, Hersh JH, Madan-Khetarpal S, Schmidt KR, Schmidt, Karen R, Raymond T, Luis EF, Friedrich CA, McDonald M, Campbell L, Ming JE, Zackai EH, Bejjani BA, Shaffer LG (2008) Expanding the Clinical Phenotype of the 3q29 Microdeletion Syndrome and Characterization of the Reciprocal Microduplication. *Molecular Cytogenetics* 1: 8
- Battaglia A, Novelli A, Bernardini L, Iglizzi R, Parrini B (2009) Further Characterization of the New Microdeletion Syndrome of 16p11.2 – p12.2. *Am J Med Genet Part A* 149A:1200–1204
- Ben-Shachar S, Franco LM, Malphrus A, Bottenfield GW, Spence JE, Amato S, Moghaddam B, Skinner C, Skinner SA, Bernes S, Armstrong N (2009) Microdeletion 15q13.3: A Locus with Incomplete Penetrance for Autism, Mental Retardation, and Psychiatric Disorders. *J Med Genet* 46(6): 382–388
- Berg JS, Brunetti-pierri N, Peters SU, Sung-hae LK (2015) Speech Delay and Autism Spectrum Behaviors Are Frequently Associated with Duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren Syndrome Region. *Genet Med* 9(7):427–441
- Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MWM, Thompson RJ, Jacobs P (2001) The Phenotypic Manifestations of Interstitial Duplications of Proximal 15q with Special Reference to the Autistic Spectrum Disorders. *American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics* 105 (8): 675–85
- Bonati MT, Russo S, Finelli P, Valsecchi MR, Cogliati F, Cavalleri F, Roberts W, Elia M, Larizza L (2007) Evaluation of Autism Traits in Angelman Syndrome: A Resource to Unfold Autism Genes. *Neurogenetics* 8 (3): 169–78
- Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA, Merritt RK, O'Leary LA, Wong L, Elixson EM, Mahle WT, Campbell RM (2003) A Population-Based Study of the 22q11.2 Deletion: Phenotype, Incidence, and Contribution to Major Birth Defects in the Population. *Pediatrics* 112 (1): 101–7
- Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, FitzPatrick D (1998) A Chromosomal Deletion Map of Human Malformations. *American Journal of Human Genetics* 63 (4): 1153–59
- Brewer C, Holloway S, Zawalnyski P, Schinzel A, FitzPatrick D (1999) A Chromosomal Duplication Map of Malformations: Regions of Suspected Haplo- and Triplolethality and Tolerance of Segmental Aneuploidy

in Humans. *American Journal of Human Genetics* 64 (6): 1702–8

- Bruno DL, Anderlid B, Lindstrand A, Van Ravenswaaij-arts C, Ganesamoorthy D, Lundin J, Martin CL, Douglas J, Nowak C, Adam MP, Kooy RF, Van Der Aa N, Reyniers E, Vandeweyer G, Stolte-dijkstra I, Dijkhuizen T, Yeung A, Delatycki M, Thelin L, Cardoso C, Bon BV, Pfundt R, De Vries, BBA, Wallin A, Amor DJ, James PA, Slater HR, Schoumans J (2010) Further Molecular and Clinical Delineation of Co-Locating 17p13.3 Microduplications That Show Distinctive Phenotypes. *J Med Genet* 47:299-311
- Cassidy SB, Schwartz S (1998) Prader-Willi and Angelman Syndromes. Disorders of Genomic Imprinting. *Medicine* 77:140-151
- Cassidy SB, Dykens E, Williams CA (2000) Prader-Willi and Angelman Syndromes: Sister Imprinted Disorders. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics* 97 (2): 136–46
- Cook EH, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, Lord C, Courchesne E (1997) Autism or Atypical Autism in Maternally but Not Paternally Derived Proximal 15q Duplication. *American Journal of Human Genetics* 60 (4): 928–34
- Cukier HN, Salyakina D, Blankstein SF, Robinson JL, Sacharow S, Ma D, Wright HH, Abramson RK, Menon R, Williams SM, Haines JL, Cuccaro ML, Gilbert JR, Pericak-vance MA (2011) Microduplications in an Autism Multiplex Family Narrow the Region of Susceptibility for Developmental Disorders on 15q24 and Implicate 7p21. *Am J Med Genet Part B* 156:493–501
- Dabell MP, Rosenfeld JA, Bader P, Escobar LF, El-Khechen D, Vallee SE, Dinulos MB, Curry C, Fisher J, Tervo R, Hannibal MC, Siefkas K, Wyatt PR, Hughes L, Smith R, Ellingwood S, Lacassie Y, Stroud T, Farrell SA, Sanchez-Lara PA, Randolph LM, Niyazov D, Stevens CA, Schoonveld C, Skidmore D, MacKay S, Miles JH, Moodley M, Huillet A, Neill NJ, Ellison JW, Ballif BC, Shaffer LG (2013) Investigation of NRXN1 deletions: clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet A*. 161A(4):717-31
- Dharmadhikari AV, Kang SL, Szafranski P, Person RE, Sampath S, Prakash SK, Bader PI, Iii JAP, Hannig V, Williams M, Vinson SS, Wilfong AA, Reimschisel TE, Craigen WJ, Patel A, Bi W, Lupski JR Belmont J, Cheung SW, Stankiewicz P (2012) Small Rare Recurrent Deletions and Reciprocal Duplications in 2q21.1, Including Brain-Specific ARHGEF4 and GPR148. *Human Molecular Genetics* Vol. 21, No. 15:3345–3355
- Fine SE, Weissman A, Gerdes M, Pinto-Martin J, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Emanuel BS (2005) Autism Spectrum Disorders and Symptoms in Children with Molecularly Confirmed 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 35 (4): 461–70
- Finelli P, Natacci F, Bonati MT, Gottardi G, Engelen JJM, de Die-Smulders CEM, Sala M, Giardino D, Larizza L (2004) FISH Characterisation of an Identical (16)(p11.2p12.2) Tandem Duplication in Two Unrelated Patients with Autistic Behaviour. *Journal of Medical Genetics* 41 (7): e90–e90
- Fisch GS, Battaglia A, Parrini B, Youngblom J, Simensen R (2008) Cognitive-Behavioral Features of Children with Wolf-Hirschhorn Syndrome: Preliminary Report of 12 Cases. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* 148 (4): 252–56
- Fombonne E (2009) Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. *Pediatr Res*. 65 (6)
- Freitag CM, Agelopoulos K, Huy E, Rothermundt M, Krakowitzky P, Meyer J, Deckert J, Von Gontard A, Hohoff C (2010) Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) Variants May Increase Autistic Symptoms and Anxiety in Autism Spectrum Disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry* 19 (1): 67–74
- Grati FR, Molina Gomes D, Ferreira JC, Dupont C, Alesi V, Gouas L, Horelli-Kuitunen N, Choy KW, García-Herrero S, de la Vega AG, Piotrowski K, Genesio R, Queipo G, Malvestiti B, Hervé B, Benzacken B, Novelli A, Vago P, Piippo K, Leung TY, Maggi F, Quibel T, Tabet AC, Simoni G, Vialard F (2015) Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. *Prenat Diagn*. 35(8):801-9
- Gu W, Zhang F, Lupski JR (2008) Mechanisms for Human Genomic Rearrangements. *PathoGenetics* 1 (1): 4
- Hatton DD, Sideris J, Skinner M, Mankowski J, Bailey DB, Roberts J, Mirrett P (2006) Autistic Behavior in

Children with Fragile X Syndrome: Prevalence, Stability, and the Impact of FMRP. *American Journal of Medical Genetics Part A* 140A (17)

- Howlin P, Goode S, Hutton J, Rutter M (2009) Savant Skills in Autism : Psychometric Approaches and Parental Reports. *Phil Trans R Soc B* 364, 1359–1367
- Chaste P, Leboyer M (2012) Autism Risk Factors: Genes, Environment, and Gene-Environment Interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 14 (3): 281–92
- Christian SL, Robinson WP, Huang B, Mutirangura A, Line MR, Nakao M, Surti U, Chakravarti A, Ledbetter DH (1995) Molecular Characterization of Two Proximal Deletion Breakpoint Regions in Both Prader-Willi and Angelman Syndrome Patients. *American Journal of Human Genetics* 57 (1): 40–48
- Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Kurinnaia OS, Zelenova MA, Demidova IA, Yurov YB (2013) Xq28 (MECP2) microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet.* 27;6(1):53
- Izumi K, Mikesell H, Daber R, Chao G, Hutchinson AL, Spinner NB, Parikh AS (2011) 8p21 Microdeletion in a Patient With Intellectual Disability and Behavioral Abnormalities. *Am J Med Genet Part A* 155:3148–3152
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Söderström H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T (2003) Mutations of the X-Linked Genes Encoding Neuroligins NLGN3 and NLGN4 Are Associated with Autism. *Nature Genetics* 34 (1). Nature Pub. Co.: 27–29
- Johnson CP, Myers SM (2007) Identification and Evaluation of Children With Autism Spectrum. *Pediatrics* 120 (5)
- Kanner L (1943) Autistic Disturbances of Affective Contact. *Nervous Child* 2: 217–50
- Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA, Gilliam TC, Nowak NJ, Cook EH Jr, Dobyns WB, Christian SL (2007) Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet.* 15;17(4):628-38
- Kumar RA, Sudi J, Babatz TD, Brune CW, Oswald D, Yen M, Nowak NJ, Cook EH, Christian SL, Dobyns WB (2010) A de Novo 1p34.2 Microdeletion Identifies the Synaptic Vesicle Gene RIMS3 as a Novel Candidate for Autism. *J Med Genet* 47:81-90
- Lisi EC, Hamosh A, Doheny KF, Squibb E, Jackson B, Galczynski R, Thomas GH, Batista DAS (2008) 3q29 Interstitial Microduplication: A New Syndrome in a Three-Generation Family. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 146 (5): 601–9
- Lurie IW, Lazjuk GI, Usaova YI, Presman EB, Gurevich DB (1980) The Wolf-Hirschhorn Syndrome. *Clinical Genetics* 17 (6). Blackwell Publishing Ltd: 375–84
- McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH (2001) Phenotype of the 22q11.2 Deletion in Individuals Identified through an Affected Relative: Cast a Wide FISHing Net! *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics* 3 (1): 23–29
- Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, Baralle D, Collins A, Mercer C, Norga K, de Ravel T, Devriendt K, Bongers EM, de Leeuw N, Reardon W, Gimelli S, Bena F, Hennekam RC, Male A, Gaunt L, Clayton-Smith J, Simoncic I, Park SM, Mehta SG, Nik-Zainal S, Woods CG, Firth HV, Parkin G, Fichera M, Reitano S, Lo Giudice M, Li KE, Casuga I, Broomer A, Conrad B, Schwerzmann M, Räber L, Gallati S, Striano P, Coppola A, Tolmie JL, Tobias ES, Lilley C, Armengol L, Spyschaert Y, Verloo P, De Coene A, Goossens L, Mortier G, Speleman F, van Binsbergen E, Nelen MR, Hochstenbach R, Poot M, Gallagher L, Gill M, McClellan J, King MC, Regan R, Skinner C, Stevenson RE, Antonarakis SE, Chen C, Estivill X, Menten B, Gimelli G, Gribble S, Schwartz S, Sutcliffe JS, Walsh T, Knight SJ, Sebat J, Romano C, Schwartz CE, Veltman JA, de Vries BB, Vermeesch JR, Barber JC, Willatt L, Tassabehji M, Eichler EE (2009) Recurrent Rearrangements of Chromosome 1q21.1 and Variable Pediatric Phenotypes. *N Engl J Med.* 359(16): 1685–1699
- Miller DT, Shen Y, Weiss LA, Korn J (2014) Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among Individuals with

Features of Autism and Other Neuropsychiatric Disorders. *J Med Genet* 46 (4): 242–48

- Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW (2007) Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *American Journal of Human Genetics* 81 (6): 1289–97
- Mohrmann I, Gillessen-kaesbach G, Siebert R, Caliebe A, Hellenbroich Y (2011) European Journal of Medical Genetics A de Novo 0.57 Mb Microdeletion in Chromosome 11q13.1 in a Patient with Speech Problems , Autistic Traits , Dysmorphic Features and Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *European Journal of Medical Genetics* 54 (4) e461-464
- Mukaddes NM, Herguner S (2007) Autistic disorder and 22q11.2 duplication. *The World Journal of Biological Psychiatry* 8(2): 127-130
- Mullegama SV, Rosenfeld JA, Orellana C, Van Bon BWM, Halbach S, Repnikova EA, Brick L, Li C, Dupuis L, Rosello M, Aradhya S, Talkowski ME, Gusella JF, Keller K, Zonana J, Schwartz S, Pyatt RE, Waggoner DJ, Shaffer LG, LE, De Vries BBA, Mendoza-londono R, Elsea SH (2013) Reciprocal Deletion and Duplication at 2q23.1 Indicates a Role for MBD5 in Autism Spectrum Disorder. *European Journal of Human Genetics* 22 (1): 57–63
- Murdoch JD, Gupta AR, Sanders SJ, Walker MF, Keaney J, Fernandez TV, Murtha MT, Anyanwu S, Ober GT, Raubeson MJ, DiLullo NM, Villa N, Waqar Z, Sullivan C, Gonzalez L, Willsey AJ, Choe SY, Neale BM, Daly MJ, State MW (2015) No evidence for association of autism with rare heterozygous point mutations in Contactin-Associated Protein-Like 2 (CNTNAP2), or in Other Contactin-Associated Proteins or Contactins. *PLoS Genet.* 26;11(1):e1004852
- Palumbo P, Antona V, Palumbo O, Piccione M, Nardello R, Fontana A, Carella M, Corsello G (2014) Variable Phenotype in 17q12 Microdeletions : Clinical and Molecular Characterization of a New Case. *Gene* 538 (2): 373–78
- Penn HE (2006) Neurobiological Correlates of Autism: A Review of Recent Research. *Child Neuropsychology* 12 (1): 57–79
- Price CS., Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, Marcy M, Robertson A, Eriksen E, Lewis E, Bernal P, Shay D, Davis RL, DeStefano F (2010) Prenatal and Infant Exposure to Thimerosal From Vaccines and Immunoglobulins and Risk of Autism. *Pediatrics* 126 (4): 656–64
- Rajcan-Separovic E, Harvard C, Liu X, McGillivray B, Hall JG, Qiao Y, Hurlburt J, Hildebrand J, Mickelson ECR, Holden JJA, Lewis MES (2007) Clinical and Molecular Cytogenetic Characterisation of a Newly Recognised Microdeletion Syndrome Involving 2p15-16.1. 269–76. *J Med Genet* 44:269–276
- Ratajczak HV (2011) Theoretical Aspects of Autism: Causes—A Review. *Journal of Immunotoxicology* 8 (1): 68–79
- Regier DA, Kuhl EA, Kupfer DJ (2013) The DSM-5 : Classification and Criteria Changes. *World Psychiatry* 12:92–98
- Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M (2014) The Role of de Novo Mutations in the Genetics of Autism Spectrum Disorders. *Nature Reviews. Genetics* 15 (2): 133–41
- Sahoo T, Peters SU, Madduri NS, Glaze DG, German JR, Bird LM, Barbieri-Welge R, Bichell TJ, Beaudet AL, Bacino CA (2006) Microarray Based Comparative Genomic Hybridization Testing in Deletion Bearing Patients with Angelman Syndrome: Genotype-Phenotype Correlations. *Journal of Medical Genetics* 43 (6): 512–16
- Sacharow S, Li D, Fan YS, Tekin M (2012) Familial 16q24.3 Microdeletion Involving ANKRD11 Causes a KBG-like Syndrome. *American Journal of Medical Genetics, Part A* 158 A (3): 547–52
- Salyakina D, Cukier HN, Lee JM, Sacharow S, Nations LD, Ma D, Jaworski JM, Konidari I, Whitehead PL, Wright HH, Abramson RK, Williams SM, Menon R, Haines JL, Gilbert JR, Cuccaro ML, Pericak-Vance MA (2011) Copy Number Variants in Extended Autism Spectrum Disorder Families Reveal Candidates Potentially Involved in Autism Risk. *PLoS ONE* 6 (10): 1–8

- Samaco RC, Neul JL (2011) Complexities of Rett Syndrome and MeCP2. *The Journal of Neuroscience* 31(22):7951–7959
- Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, Rollins JD, Chen C, Rogers RC, Phelan K, DuPont BR, Collins JS (2011) Association between Deletion Size and Important Phenotypes Expands the Genomic Region of Interest in Phelan-McDermid Syndrome (22q13 Deletion Syndrome). *Journal of Medical Genetics* 48 (11): 761–66
- Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, Wigler M (2007) Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 316(5823):445-9
- Shaffer LG, Lupski JR (2000) Molecular Mechanisms for Constitutional Rearrangements in Humans. *Annu Rev Genet* 34:297–329
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, Frank Y, Wang AT, Cai G, Parkhomenko E, Halpern D, Grodberg D, Angarita B, Willner JP, Yang A, Canitano R, Chaplin W, Betancur C, Buxbaum JD (2013) Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism*. 11;4(1):18
- Stankiewicz P, Lupski JR (2010) Structural Variation in the Human Genome and Its Role in Disease. *Annual Review of Medicine* 61 (1): 437–55
- Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M (1996) Autism in Angelman Syndrome: A Population-Based Study. *Pediatric Neurology* 14 (2): 131–36
- Tabet A, Pilorge M, Delorme R, Leboyer M, Verloes A, Benzacken B, Betancur C (2012) Autism Multiplex Family with 16p11.2p12.2 Microduplication Syndrome in Monozygotic Twins and Distal 16p11.2 Deletion in Their Brother. *European Journal of Human Genetics* 20: 540–546
- Talkowski ME, Mullegama SV, Rosenfeld JA, van Bon BWM, Shen Y, Repnikova EA, Gastier-Foster J et al. (2011) Assessment of 2q23.1 Microdeletion Syndrome Implicates MBD5 as a Single Causal Locus of Intellectual Disability, Epilepsy, and Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics* 89: 551–563
- Toma C, Hervás A, Torrico B, Balmaña N, Salgado M, Maristany M, Vilella E, Martínez-Leal R, Planelles MI, Cuscó I, del Campo M, Pérez-Jurado LA, Caballero-Andaluz R, de Diego-Otero Y, Pérez-Costillas L, Ramos-Quiroga JA, Ribasés M, Bayés M, Cormand B (2013) Analysis of two language-related genes in autism: a case-control association study of FOXP2 and CNTNAP2. *Psychiatr Genet*. 23(2):82-5
- Toma C, Torrico B, Hervás A, Valdes-Mas R, Tristan-Noguero A, Padillo V, Maristany M, Salgado M, Arenas C, Puente XS, Bayes M, Cormand B (2014) Exome Sequencing in Multiplex Autism Families Suggests a Major Role for Heterozygous Truncating Mutations. *Mol Psychiatry* 19 (7): 784–90
- Torniero C, Bernardina BD, Novara F, Cerini R, Bonaglia C, Pramparo T, Ciccone R, Guerrini R, Zuffardi O (2008) Dysmorphic Features , Simplified Gyral Pattern and 7q11.23 Duplication Reciprocal to the Williams-Beuren Deletion. *European Journal of Human Genetics* 16: 880–887
- Trillingsgaard A, Østergaard JR (2004) Autism in Angelman Syndrome: An Exploration of Comorbidity. *Autism* 8(2): 163–74
- Van Der Aa N, Rooms L, Vandeweyer G, Van Den Ende J, Reyniers E, Maystadt I, Ma K, Kurg A, Reimand T, McMullan D, Destre A, Oley C, Brueton L, Bongers EMHF, Van Bon BWM, Pfund R, Jacquemont S, Ferrarini A, Martinet D, Schrandt-stumpel C, Stegmann APA, Frints SGM, De Vries BBA, Ceulemans B, Kooy RF (2009) Fourteen New Cases Contribute to the Characterization of the 7q11.23 Microduplication Syndrome. *European Journal of Medical Genetics* 52: 94–100
- Vanlerberghe C, Petit F, Malan V, Vincent-delorme C, Bouquillon S, Boute O, Holder-espinasse M, Delobel B, Duban B, Vallee L, Cuisset J, Lemaitre M, Vantyghem M, Pigeyre M, Lanco-dosen S, Plessis G, Gerard M, Decamp M, Mathieu M, Morin G, Jedraszak G, Bilan F, Gilbert-dussardier B, Fauvert D, Roume J, Cormier-daire V, Caumes R, Puechberty J, Genevieve D, Sarda P, Pinson L, Blanchet P, Lemeur N, Sheth

- F, Manouvrier-hanu S, Andrieux J (2015) 15q11.2 Microdeletion (BP1-BP2) and Developmental Delay, Behaviour Issues , Epilepsy and Congenital Heart Disease : A Series of 52 Patients. *European Journal of Medical Genetics* 58 (3): 140–47
- Veltman MWM, Craig EE, Bolton PF (2005) Autism Spectrum Disorders in Prader-Willi and Angelman Syndromes: A Systematic Review. *Psychiatr Genet* 15 (4): 243–54
- Veltman MWM, Thompson RJ, Roberts SE, Thomas NS, Whittington J, Bolton PF (2004) Prader-Willi Syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry* 13 (1): 42–50
- Vengoechea J, Parikh AS, Zhang S, Tassone F (2012) De novo microduplication of the FMR1 gene in a patient with developmental delay, epilepsy and hyperactivity. *Eur J Hum Genet.* 20(11):1197-200
- Wang P, Carrion P, Qiao Y, Tyson C, Hrynychak M, Calli K, Lopez-rangel E, Andrieux J, Delobel B, Duban-bedu B, Thuresson A, Annerén G, Liu X, Rajcan-separovic E, Lewis MES (2013) Genotype - Phenotype Analysis of 18q12.1-q12.2 Copy Number Variation in Autism. *European Journal of Medical Genetics* 56 (8): 420–25
- Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC (2014) The Genetics of Microdeletion and Microduplication Syndromes: An Update. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 15: 215–244
- Weiss LA, Shen Y, Korn JM, Arking DE, Miller DT, Fossdal R, Saemundsen E, Stefansson H, Ferreira MAR, Green T, Platt OS, Ruderfer DM, Walsh CA, Altshuler D, Chakravarti A, Tanzi RE, Stefansson K, Santangelo SL, Gusella JF, Sklar P, Wu B, Daly MJ (2008) Association between Microdeletion and Microduplication at 16p11.2 and Autism. *New England Journal of Medicine* 358 (7): 667–75
- Zollino M, Lecce R, Fischetto R, Murdolo M, Faravelli F, Selicorni A, Buttè C, Memo L, Capovilla G, Neri J (2003) Mapping the Wolf-Hirschhorn Syndrome Phenotype Outside the Currently Accepted WHS Critical Region and Defining a New Critical Region, WHSCR-2. *American Journal of Human Genetics* 72 (3): 590–97