Danielle de Paula Moreira

Estudos de comorbidades e dos aspectos genéticos de pacientes com transtorno do espectro autista

Study of comorbidities and genetic aspects in autism spectrum disorder patients

São Paulo

2012

Danielle de Paula Moreira

Estudos de comorbidades e dos aspectos genéticos de pacientes com transtorno do espectro autista

Study of comorbidities and genetic aspects in autism spectrum disorder patients

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Mestre em Ciências, na Área de Biologia/Genética.

Orientador(a): Dra. Maria Rita dos Santos e Passos-Bueno

São Paulo

2012

INTRODUÇÃO GERAL

ASPECTOS CLÍNICOS

Na década de 40, o autismo foi descrito pela primeira vez e caracterizado como uma doença de contato afetivo. Com o passar dos anos esta doença passou a ser considerada uma psicose, até que, pouco tempo depois, a designaram como um transtorno neuropsiquiátrico grave (GESCHWIND, 2009; ZALLA *et al.*, 2010). Atualmente, o autismo, ou transtorno do espectro autista (ASD, do inglês, *Autism Spectrum Disorder*), denominação que usaremos ao longo do trabalho, é conhecido por ser um distúrbio com características bastante variáveis que, de forma geral, causa dificuldade na comunicação e socialização, assim como um padrão de comportamento restrito, repetitivo e estereotipado, sendo que uma destas características manifesta-se antes dos três anos de idade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000).

Dentro deste grande grupo do ASD pode haver pacientes com diagnóstico de um dos três subgrupos deste transtorno, que são: a Síndrome de Asperger (*Asperger's Syndrome* - AS), considerada a forma mais branda do ASD, nesta subclasse não há relatos de atraso da fala e o desenvolvimento intelectual e cognitivo é normal (GHAZIUDDIN & MOUNTAIN-KIMCHI, 2004); o Transtorno Invasivo do desenvolvimento – sem outra especificação (*Pervasive Developmental Disorder – not otherwise specified* – PDD-NOS), os pacientes normalmente não se enquadram em um dos critérios de diagnóstico, por causa da ausência de disfunção da comunicação ou da socialização ou de comportamento (LEVY *et al.*, 2009); e, o Transtorno Autista (*Autistic Disorder* – AD), neste grupo inserem os pacientes que apresentam dificuldade nos três componentes de caracterização da síndrome (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000).

Alguns pacientes, além do ASD, podem manifestar outras comorbidades, incluíndo as deficiências neurológicas, as complicações gastrointestinais e os

problemas motores (LOSH *et al.*, 2009; MATSON & SHOEMAKER, 2009; MULLIGAN *et al.*, 2009; GILLBERG *et al.*, 2011; MATSON, *et al.*, 2011). A associação ASD/comorbidades, comumente, faz parte de um quadro clínico sindrômico (CAGLAYAN, 2010). Assim, identificar e entender como estão distribuídas essas outras comorbidades nas amostras de pacientes com ASD pode facilitar o conhecimento desta complexa doença e, até mesmo, das síndromes que possui este distúrbio como uma das características.

A prevalência do ASD nas diferentes populações varia entre 0,2–2%, sendo quatro vezes mais frequente nos homens do que nas mulheres (GIARELLI *et al.*, 2010; ISAKSEN *et al.*, 2012; KOGAN *et al.*, 2009; LAZOFF *et al.*, 2010; MONTIEL-NAVA & PEÑA, 2008; PEDERSEN *et al.*, 2012). O risco de recorrência do ASD idiopático, ou seja, o risco para um casal ter outra criança com este transtorno quando já existe um afetado na família sem etiologia conhecida, é de cerca de 10%, na presença de dois afetados o risco pode ser superior a 25% (JORDE *et al.*, 1991; OZONOFF *et al.*, 2011; SIMONOFF, 1998). Entre os distúrbios neuropsiquiátricos o ASD é considerado, por muitos pesquisadores, um dos de maior herdabilidade (NEWSCHAFFER *et al.*, 2007; TANIAI *et al.*, 2008; EDELSON & SAUDINO, 2009), porém há controversa (HALLMAYER *et al.*, 2011; CONSTANTINO *et al.*, 2012) e são necessários outros estudos para averiguar estes dados em diferentes populações.

As alterações encontradas no sistema nervoso central de pacientes com ASD não mantém um padrão, podendo haver modificações em diversas estruturas, incluindo o corpo caloso, o hipocampo, a amigdala e o cerebelo. Comumente, observa-se o aumento do volume cortical, o que pode estar associado com a macrocefalia que acomete cerca de 20% dos casos (revisado por O'HEARN *et al.*, 2008).

ASPECTOS GENÉTICOS

Nos últimos anos, tem havido um grande esforço mundial na tentativa de se esclarecer os fatores genéticos associados à etiologia do ASD. Caracterizar as alterações genéticas e os principais genes envolvidos certamente trará um grande benefício para a compreensão da causa deste transtorno, o que poderá abrir perspectivas para desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico e abordagens terapêuticas.

Sabe-se que cerca de 10% dos casos de ASD são decorrentes de mutações patogênicas associadas a doenças monogênicas como, por exemplo, a Síndrome de Rett (WULFFAERT *et al.*, 2009), a Síndrome do X-frágil (CHONCHAIYA *et al.*, 2009), a Esclerose Tuberosa e a Fenilcetonúria (PKU) (FREITAG *et al.*, 2010). Alterações cromossômicas, tanto microscopicamente visíveis quanto variações de número de cópia (CNV – do inglês, *Copy Number Variations*), são observadas em outros 5–15% dos casos (BETANCUR, 2011; QIAO *et al.*, 2012). De acordo com a revisão de Vorstman e col. (2006) já foram encontradas alterações cromossômicas associadas ao ASD em todos os cromossomos do genoma humano, sendo que a maioria dos rearranjos tem baixa recorrência entre os pacientes com ASD (COOK & SCHERER, 2008). Algumas das CNVs recorrentes no ASD estão localizadas nas regiões cromossômicas 7q11, 15q11-q13, 16p11-p12, 17p11, 22q13 (SZATMARI *et al.*, 2007; KUSENDA & SEBAT, 2008; CHO *et al.*, 2009; KUMAR & CHRISTIAN, 2009).

VARIAÇÃO DO NÚMERO DE CÓPIAS (*COPY NUMBER VARIATION* – CNV) E O ASD

A CNV é um tipo de alteração cromossômica, que pode variar de 1Kb à menos de 3Mb e incluir microdeleções ou microduplicações de um dado segmento do DNA (Wassink *et al*, 2004; Shen *et al*, 2010), frequentemente identificadas no genoma humano (Iafrate *et al*, 2004; Freedman *et al*, 2006; Redon *et al*; 2006). Diferentes CNVs podem sobrepor uma mesma região genômica, sendo, então, esta região

conhecida como de região de variação do número de cópia (Copy Number Variation Region – CNVR) (Redon *et al*; 2006).

Diferentes trabalhos sobre ASD mostram a sobreposição de CNVs e uma ampla distribuição destas alterações citogenéticas (Figura 1). Na revisão de Cook e Scherer (2008) várias CNVR são relatadas, entre estas a 15q11-q13, 16p11 e 22q13, que são as regiões cromossômicas alvo deste estudo. Estas três regiões cromossômicas se destacam também devido à alta recorrência, as quais, em conjunto, podem representar de 3-5% da amostra de ASD (DURAND *et al.*, 2007; FERNANDEZ *et al.*, 2010; NURMI *et al.*, 2003).

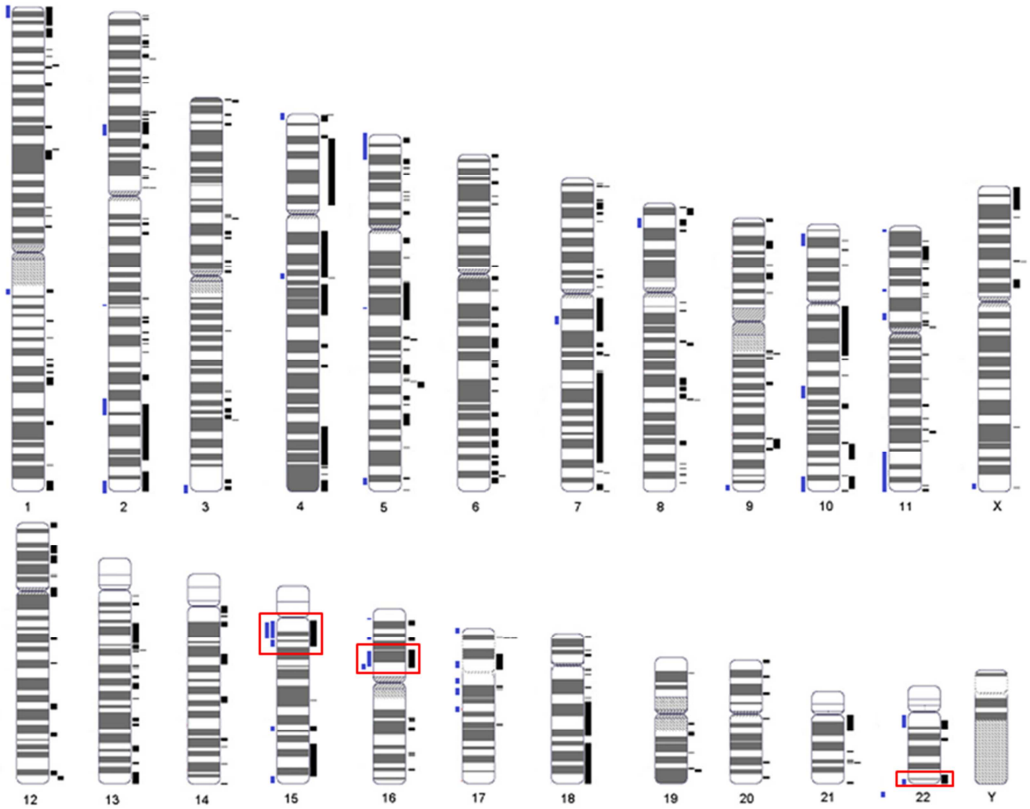

Figura 1: CNVs nos cromossomos de pacientes com ASD. CNVs identificadas em pacientes estudados por MARSHALL *e* col (2008) (barras pretas) e recorrentes alterações cromossômicas reportadas na revisão de BETANCUR (2010) (barras azuis). As regiões alvo deste estudo estão cercadas por retângulo vermelho. Adaptado de Marshall *e col*. (2008).

A identificação dos CNVs pode ser feita por vários métodos de alta resolução, tais como o *Array Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH), o Array Genome-Wide Sigle Nucleotide Polymorphism (Array – SNP) e o Multiplex Ligation Dependent*

Probe Amplification (MLPA). Recentemente, o sequenciamento de nova geração também tem sido usado para detectar tais variantes genômicas (STANKIEWICZ & LUPSKI, 2010). As técnicas de *array-CGH*, *array-SNP* e o sequenciamento de nova geração permitem realizar a varredura de todo o genoma do indivíduo em único experimento, entretanto, quando se deseja investigar alterações em regiões específicas do genoma, visando diagnosticar alguma síndrome, por exemplo, o MLPA é uma técnica eficaz e com o custo inferior ao das técnicas citadas anteriormente.

CROMOSSOMO 15q

As CNVs na região cromossômica 15q11-q13 estão entre as alterações continuamente relatadas em pacientes com ASD. Diversos tipos de CNVs foram descritos envolvendo esta região, tais como a duplicação intersticial da região toda (15q11-q13), que abrange aproximadamente 4 megabases, a tetrassomia desta mesma região, as microdeleções e microduplicações das regiões proximal (15q11.2) e distal (15q13.3), entre outras alterações de diferentes tamanhos (SUTCLIFFE & NURMI, 2003; OULDIM *et al.*, 2007; DOORNBOS *et al.*, 2009; MILLER *et al.*, 2009; PAGNAMENTA *et al.*, 2009). Observa-se que as duplicações englobando a região total, na grande maioria das vezes, são de origem materna (NURMI *et al.*, 2003; NURMI *et al.*, 2003; WU *et al.*, 2009). Por outro lado, para as CNVs nas extremidades distal e proximal, ou mesmo de outros tamanhos, o modo de herança não interfere na presença do fenótipo. A maioria dos pais portadores não apresenta diagnóstico de algum transtorno psiquiátrico, mas isto não descarta a possibilidade de eles terem características subclínicas de um determinado quadro neurológico (BABATZ *et al.*, 2009; PIARD *et al.*, 2010).

O fenótipo associado aos diferentes tipos de CNVs na região 15q11-q13 é heterogêneo, porém predomina o atraso de desenvolvimento global, a hipotonia, a dificuldade na linguagem e as estereotipias motoras (DELAHANTY *et al.*, 2009;

REPETTO *et al.*, 1998; SUTCLIFFE, JAMES S *et al.*, 2003). Nem todos os pacientes com estas alterações apresentam o ASD, alguns indivíduos podem ser acometidos pelo transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno bipolar e pela epilepsia. Pode haver também indivíduos clinicamente normais (ELMSLIE *et al.*, 1997; STEFANSSON *et al.*, 2008; MILLER *et al.*, 2009; SPIELMANN *et al.*, 2011).

Múltiplos fenótipos são identificados em pacientes com as deleções ou duplicações no 15q. Esta variação fenotípica pode estar associada tanto à região quanto à extensão ou mesmo à existência de outras alterações (mutações) em genes envolvidos pela CNV. Portanto, identificar novos casos portadores destas deleções ou duplicações do cromossomo 15q poderá facilitar a descrição do quadro clínico associado a cada uma delas.

CROMOSSOMO 16p

A microdeleção e a microduplicação da região 16p11.2, envolvendo aproximadamente 600Kb (chr16:29.500.00-30.100.000; NCBI16/hg18), estão presente em cerca de 1% dos pacientes com ASD (KUMAR *et al.*, 2008; MARSHALL *et al.*, 2008; WEISS *et al.*, 2008). Essa região é flanqueada por duplicações segmentares de aproximadamente 147Kb com mais do que 99% de similaridade, os quais medeia a recombinação alélica não homóloga (NAHR, do inglês, *non-allelic homologous recombination*) (LUPSKI, 1998; WEISS *et al.*, 2008). Estas CNVs também foram identificadas em pacientes afetados por outras doenças neurológicas tais como a esquizofrenia, a deficiência intelectual, o transtorno bipolar, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e a epilepsia (BEDOYAN *et al.*, 2010; SHINAWI *et al.*, 2010; DEGENHARDT *et al.*, 2012). Na população aparentemente normal, esta alteração foi descrita em uma parcela ínfima, aproximadamente 0,01% (WEISS *et al.*, 2008).

Além do envolvimento das CNVs no 16p11.2 com os distúrbios neurológicos, previamente foi relatada a associação com o perímetro cefálico e o peso. A microdeleção aumenta o risco de o paciente ter sobrepeso ou mesmo obesidade e macrocefalia. Em contrapartida, a microduplicação aumenta as chances dos indivíduos terem baixo peso e microcefalia (BOCHUKOVA *et al.*, 2010; WALTERS *et al.*, 2010; JACQUEMONT *et al.*, 2011). Embora exista essa oposição entre a microdeleção e a microduplicação em relação a estas duas condições clínicas, outras características têm sido comum a pacientes com qualquer um dos dois tipos de CNVs, como, por exemplo, os dismorfismos faciais, as múltiplas malformações congênitas (defeitos cardíacos, pulmonares e renais, hemivertebra e siringomielia), a dificuldade na coordenação motora fina e grossa e a hipotonia (KUMAR *et al.*, 2008; FERNANDEZ *et al.*, 2009; SHIMOJIMA *et al.*, 2009; HANSON *et al.*, 2010; SCHAAF *et al.*, 2011).

CROMOSSOMO 22q

As CNVs, principalmente a deleção, da região 22q13 são frequentemente relatadas em pacientes com o ASD (~1% dos casos) (MOESSNER; MARSHALL, C.R. *et al.*, 2007; SYKES *et al.*, 2009). A deleção desta região causa uma síndrome conhecida como Síndrome da Deleção do 22q13 ou Síndrome de Phelan-McDermid (PHELAN, M.C., 2008). Além de deleções, também são observados outros tipos de alterações genéticas (translocações, duplicações, anéis cromossômicos do 22 e mutações pontuais) nesta região, as quais podem causar o ASD ou mesmo outros distúrbios neuropsiquiátricos correlatos (BONAGLIA *et al.*, 2009; GAUTHIER *et al.*, 2009; OKAMOTO *et al.*, 2007; PHELAN *et al.*, 2001).

As deleções de novo correspondem a aproximadamente 75% dos casos, os outros 24% são devido a rearranjos cromossômicos nos pais e o 1% restante é causado por mutações no gene *SHANK3* (PHELAN & BETANCUR, 2011), que é considerado o principal responsável pelas características neurológicas da síndrome e

pela deficiência na linguagem e interação social (BONAGLIA *et al.*, 2011; DURAND *et al.*, 2011). O tamanho das deleções envolvidas na síndrome pode variar entre 200kb a mais do que 9Mb, sendo que os indivíduos com maiores alterações têm problemas neurológicos mais graves (SARASUA *et al.*, 2011). Em cerca de 70% dos indivíduos a alteração ocorre no cromossomo de origem paterna (PHELAN & BETANCUR, 2011).

Os pacientes com a síndrome de Phelan-McDermid podem apresentar características bastante heterogêneas, contudo, mais do que 75% dos casos apresentam: unhas dos pés displásicas/ hipoplásicas, mãos dos pés carnudas e grandes, hipotonia neonatal, atraso no desenvolvimento motor, problemas para alimentar e dismorfismos faciais. Além disso, mais do que 50% dos pacientes não falam e outros 25% têm grave problema de fala (falam apenas frases curtas, formadas por mais ou menos três palavras) (PHELAN, M C *et al.*, 2001; SARASUA *et al.*, 2011; WILSON *et al.*, 2008). Segundo BONAGLIA *e col.* (2011), os quais acompanharam 3 pacientes por cerca de 40 anos, esta síndrome é progressiva, pois os pacientes apresentaram deterioração clínica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GERAIS

A. Caracterizar do ponto de vista genético e clínico (comorbidades) os pacientes com TEA;
B. Verificar a frequência de microdeleções ou microduplicações das regiões cromossômicas 15q, 16p e 22q, em uma amostra de indivíduos com transtorno do espectro autista da população brasileira.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a. Caracterizar a ocorrência de comorbidades no conjunto amostral de pacientes autistas atendidos pelo nosso grupo entre os anos de 2001 e 2011.

b. Caracterizar a frequência de mutações associadas à Síndrome do X-Frágil e alterações citogenéticas nessa amostra de pacientes;

c. Avaliar a importância de fatores genéticos na determinação do ASD da nossa amostra atendida nos últimos 10 anos;

d. Realizar a triagem dos pacientes autistas que apresentam alterações nas regiões cromossômicas 15q11-q13, 16p11.2 e 22q13.3 (*SHANK3*);

e. Verificar se há correlação fenótipo/ genótipo nos pacientes que detectarmos CNVs nas regiões cromossômicas 15q11-q13, 16p11.2 e 22q13.3 (*SHANK3*).

DISCUSSÃO GERAL E CONCLUSÕES

DISCUSSÃO GERAL

O transtorno do espectro autista é uma doença complexa que tem sido alvo de estudos de diferentes áreas científicas. Embora sejam muitos os estudos, predominando os de populações com origem europeia, poucos dados são conclusivos, sendo isto mostrado, principalmente, pela prevalência de casos idiopáticos (~75%) (GESCHWIND, 2009; SCHAAF & ZOGHBI, 2011). Por causa desta grande quantidade de casos idiopáticos, diversos trabalhos focam os esforços na investigação das causas genéticas do ASD. Para a população brasileira existem poucos trabalhos relatando mutações em pacientes com ASD. Ainda menos trabalhos nesta população realizam a investigação das alterações genéticas recorrentes em amostras grandes. O estudo das alterações genéticas têm implicações no aconselhamento das famílias e, também, no estudo dos mecanismos genéticos que atuam nesta doença.

Ademais, na população brasileira há poucos estudos caracterizando o quadro clínico dos pacientes, o que muitas vezes dificulta, por exemplo, o delineamento de pesquisas na área de genética bem como a indicação dos testes genéticos mais apropriados. É possível que alterações genéticas relacionadas ao ASD comprometam diversas vias bioquímicas que podem também causar não apenas disfunções neurológicas, como também imune e motora, por exemplo. Sendo assim, o estudo multidisciplinar dos casos de ASD é importante para o entendimento da sua complexidade.

Visando o aspecto clínico da doença, verificamos que em cerca de um terço da amostra ocorreram outras comorbidades, sejam elas alterações fisiológicas, neurológicas ou motoras. Este resultado ressalta a importância de se avaliar estas outras

características já que muitos pacientes apresentam diferentes combinações das comorbidades, as quais podem fazer parte de um quadro clínico sindrômico. Neste sentido observamos a coocorrência das crises convulsivas e da ausência de fala nos casos com ASD. Possivelmente, esta combinação faz parte de síndromes ainda não caracterizadas, com mecanismos genéticos similares. Para outras comorbidade, tais como a hipotonia e as disfunções gastrointestinais, não verificamos esta combinação de condições clínicas, talvez devido ao número limitado de pacientes, que, embora grande em relação às amostras com ASD da população brasileira até então estudadas, é estatisticamente pequeno para a averiguação de tal dado.

Este trabalho, ao nosso conhecimento, é o primeiro a relatar diferença sexual para a hipotonia no ASD, o que indica que existe para pacientes do sexo feminino com ASD uma maior predisposição de ter esta condição clínica. A hipotonia pode ter diferentes origens, inclusive genética, o que abre espaço para a investigação de mutações em genes de função biológica comum a estas duas condições, principalmente nas mulheres.

Na nossa amostra verificamos que a herdabilidade foi de 76%. O valor da herdabilidade foi estimado a partir da prevalência de casos de ASD na população brasileira (~0,3%) (PAULA *et al.*, 2011), que é bastante inferior ao que se tem identificado para outras populações do hemisfério norte (~1%) (FOMBONNE, 2009; MATSON & KOZLOWSKI, 2011), mas é comparável com a que foi observada em outra população sul-americana (~0,2%) (MONTIEL-NAVA & PEÑA, 2008). Possivelmente, muitos pacientes com ASD desta região geográfica ainda apresentam diagnóstico incorreto ou mesmo não sejam diagnosticados, dificultando o cálculo mais preciso. Todavia, evidenciamos a forte contribuição dos fatores genéticos para este transtorno.

Estimamos que o risco de recorrência seja de aproximadamente 5%. Este resultado contribuirá significativamente para o aconselhamento genético de famílias da

população brasileira, uma vez que era inexistente a estimativa de risco de recorrência para tal população até o presente trabalho.

As abordagens genéticas utilizadas para a investigação das possíveis causas do ASD permitiu-nos identificar que ~3% e ~5% dos pacientes apresentam mutação no gene *FMR1* e alterações citogenéticas microscopicamente visíveis, respectivamente. Já as CNVs recorrentes nos pacientes com ASD, localizadas nas regiões cromossômicas 15q11-q13, 16p11.2 e 22q13, foram presentes em ~3% da amostra. Estas diferentes metodologias possibilitaram a identificação da causa, ou mesmo, de um fator genético que contribui para o ASD em cerca de 10% da nossa amostra. Portanto, o uso de múltiplas abordagens permite a identificação da causa, neste caso mutações e alterações citogenéticas, envolvidas no ASD em um número maior de pacientes e um aconselhamento genético melhor. Além disso, alguns destes resultados abriram novas questões que estamos tentando responde-las no nosso laboratório.

Como vem sendo mostrado, o ASD é um distúrbio geneticamente heterogêneo, e têm sido propostos diversos mecanismos genéticos para explicá-lo. Atualmente, os modelos multi-locos, oligogênico e poligênico estão entre os mais aceitos e estudados (POOT *et al.*, 2011). Desta forma, explorar estes modelos pode favorecer o entendimento do complexo fenótipo apresentado pelos pacientes, os quais, muitas vezes, apresentam outras comorbidades.

Neste trabalho decidimos explorar o modelo multi-locos em dois casos com duplicação da região 15q13.3, envolvendo apenas o gene *CHRNA7.* A duplicação do 15q13.3 isolada, ou seja, apenas essa duplicação, parece não explicar o quadro clínico apresentado pelos pacientes. Assim, decidimos buscar outras mutações/CNVs que poderiam contribuir para o fenótipo apresentado por estes dois casos. No paciente F5240 verificamos a presença de uma deleção na região 15q11.2 e, homozigose na região contendo o gene *JAK2*, que interage funcionalmente com o *CHRNA7*. No segundo caso

(F2299) não identificamos outras CNVs, contudo, verificamos homozigose das regiões contendo quatro genes que interagem com o *CHRNA7*: *CHRND*, *CHRNG*, *RIC3*, *ERG1*, sendo que até o momento genotipamos nos pais somente as regiões onde se localizam os genes *CHRNG/CHRND* (2q37.1). Estes resultados dão suporte ao modelo multi-locos e, portanto, a investigação das mutações nessas regiões será realizada, para tentar entender o mecanismo da doença nestes pacientes.

CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este trabalho contribuiu de forma significativa para o conhecimento das características clínicas e genéticas de uma amostra de pacientes com ASD brasileiros, assim chegamos às seguintes conclusões:

1. A frequência das alterações genéticas (mutações no gene *FMR1* e alterações citogenéticas) e da maioria das comorbidades estudadas na nossa amostra da população brasileira de pacientes com ASD está de acordo com o que tem sido descrito em outros trabalhos;

    a. O estudo das comorbidade é relevante para a descrição amostral, para entender se estas comorbidades têm alguma tendência a ocorrerem conjuntamente e até mesmo se estas podem apresentar uma mesma causa. Além disso, o nosso resultado sugere fortemente que as crises convulsivas, os problemas de fala grave, considerando principalmente a ausência de fala, e o ASD, têm uma mesma base etiológica;

    b. Para a maioria das doenças que acometeu os pacientes com ASD não há diferença sexual, sendo esta diferença observada apenas para a hipotonia, que foi mais prevalente no gênero feminino;

    c. Os fatores genéticos contribuem de forma significativa para o ASD;

d. As alterações citogenéticas e a mutação que causa a Síndrome do X-Frágil têm a representatividade dentro do limiar esperado. Portanto, a triagem destas mutações é importante para o aconselhamento genético e excluir da amostra para pesquisa de causa genética do ASD idiopático, casos com doença monogênica de causa bem estabelecida, como é a Síndrome do X-Frágil;

2. As CNVs nas regiões cromossômicas 15q11-q13, 16p11.2 e 22q13 apresentam recorrência na nossa amostra, pois cada uma foi presente em cerca de 1% dos casos avaliados;

a. Os nossos resultados reforçaram as evidências de penetrância incompleta das CNVs nas regiões cromossômicas 15q e 16p, em contrapartida a deleção do 22q13 tem penetrância completa;

b. O fenótipo dos pacientes é bastante heterogêneo. Contudo, para poucas características comuns a cada tipo de alteração verificamos: a fala foi ausente em todos os pacientes com deleção do 22q13; e, os dois casos com duplicação no 15q13.3 apresentaram crises convulsivas.

c. O modelo multi-locos que tem sido sugerido para o ASD tem suporte nos resultados obtidos de dois pacientes, pois nesses indivíduos houve outras CNVs e possivelmente há outras mutações, talvez, em homozigose.

De forma geral, estes resultados mostram que a triagem de um grande número de pacientes possibilita o melhor entendimento das características relacionadas a determinadas alterações. Além disso, abrem perspectivas para estudos funcionais futuros, pois para poucas alterações genéticas recorrentes há estudos da expressão gênica, por exemplo, que permitem estudar como a variação molecular causa as condições similares e divergentes dos pacientes.

RESUMO

O transtorno do espectro autista (ASD) é uma doença clinica e geneticamente heterogênea, com mecanismo etiológico ainda pouco conhecido. Assim, os principais objetivos deste trabalho foram descrever as características clínicas e genéticas de pacientes brasileiros com ASD, bem como determinar o risco de recorrência e a herdabilidade. Verificamos que a maioria das comorbidades avaliadas tem prevalência similar àquelas anteriormente descritas. A hipotonia exibiu maior prevalência no sexo feminino. A ausência de fala apresentou prevalência significativamente maior no grupo de pacientes com comorbidades, sendo que a gravidade da fala foi positivamente correlacionada com a presença das crises convulsivas. A herdabilidade estimada foi de 76% e o risco de recorrência ~5%. As alterações citogenéticas e os casos positivos para a Síndrome do X-Frágil explicaram cerca de 8% dos casos de ASD da nossa amostra. As CNVs nas regiões estudadas foram detectadas em 2,7% da amostra. Nós verificamos que há penetrância incompleta do ASD para as regiões. O estudo mais detalhado dos dois casos de duplicação da região 15q13.3, envolvendo somente o gene *CHRNA7*, mostrou que um dos pacientes (F5240) exibiu uma segunda CNV, possivelmente patogênica. A análise *in silico* sugeriu que genes que interagem diretamente com o *CHRNA7* podem conter mutações patogênicas e, juntamente com a duplicação do 15q13.3, possivelmente estão envolvidos na etiologia do ASD. Este estudo mostrou que é necessário fazer uma ampla caracterização genética dos pacientes, para possibilitar o estudo dos possíveis mecanismos moleculares envolvidos na causa do ASD.

ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a clinically and genetically heterogeneous disease and its etiological mechanisms are still poorly understood. The main objectives of this study were to describe the clinical and genetic features of Brazilian patients with ASD, and to determine the recurrence risk and heritability. Great part of the comorbidities assessed here had comparable prevalence to those of previous works. The hypotonia was significantly prevalent in the female sex. Absent speech was significantly more frequent in patients with comorbidities, and severity of speech problems was positively correlated with presence of seizures. Heritability was estimated as 76% and the recurrence risk as approximately 5%. Cytogenetic alterations and positive results for Fragile X Syndrome explain about 8% of the ASD etiology of our sample. The CNVs at the chromosomal regions 15q11-q13, 16p11.2 and 22q13 were present in 2.7% of the sample. Incomplete penetrance of ASD was observed for the 16p and 15q regions. Further investigation of the two cases with duplication of the region 15q13.3, involving only the *CHRNA7* gene, revealed that one of them (F5240) exhibited a second possible pathogenic CNV. In silico analysis suggested that genes interacting directly with the CHRNA7 could harbor pathogenic mutations and, together with the duplication at 15q13.3, could be involved in the ASD etiology. This study showed the necessity of a broad genetic characterization of patients with ASD, to enable the elucidation of possible molecular mechanisms related to ASD etiology.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-RAHMAN, OA & HUDGINS, L. The diagnostic utility of a genetics evaluation in children with pervasive developmental disorders. Genetics in Medicine, v. 8, n. 1, p. 50-54, 2006.

ADAMS, C. E.; BROIDE, R. S.; CHEN, Y. et al. Development of the alpha7 nicotinic cholinergic receptor in rat hippocampal formation. Brain Research Developmental, v. 139, n. 2, p. 175-87, 2002.

AGILENT TECHNOLOGIES. Agilent Oligonucleotide Array-Based CGH for Genomic DNA Analysis Enzymatic Labeling for Blood , Cells or Tissues (with a High Throughput option) Protocol. Disponível em: <www.genomics.agilent.com>.

AGULHON, C.; ABITBOL, M.; BERTRAND, D; MALAFOSSE, A. Localization of mRNA for CHRNA7 in human fetal brain. NeuroReport, v. 10, n. 11, p. 2223-2227, 1999.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.

ANTSHEL, KM; ANEJA, A; STRUNGE, L. et al. Autistic spectrum disorders in velo-cardio facial syndrome (22q11.2 deletion). Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 37, n. 9, p. 1776-86, 2007.

BABATZ, T. D.; KUMAR, R. A; SUDI, J.; DOBYNS, W. B.; CHRISTIAN, S. L. Copy number and sequence variants implicate APBA2 as an autism candidate gene. Autism Research, v. 2, n. 6, p. 359-64, 2009.

BALICE-GORDON, R. J.; LICHTMAN, J. W. In vivo observations of pre- and postsynaptic changes during the transition from multiple to single innervation at developing neuromuscular junctions. The Journal of Neuroscience, v. 13, n. 2, p. 834-55, 1993.

BAUMAN, M. L. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. Neurotherapeutics, v. 7, n. 3, p. 320-7, 2010.

BENCHERIF, M.; LIPPIELLO, P. M. Alpha7 neuronal nicotinic receptors: the missing link to understanding Alzheimer's etiopathology? Medical Hypotheses, v. 74, n. 2, p. 281-5, 2010.

BENES, F. M.; LIM, B.; MATZILEVICH, D.; SUBBURAJU, S.; WALSH, J. P. Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. PNAS, v. 105, n. 52, p. 20935-40, 2008.

BEN-SHACHAR, S.; LANPHER, B.; GERMAN, J. R. et al. Microdeletion 15q13.3: a locus with incomplete penetrance for autism, mental retardation, and psychiatric disorders. Journal of Medical Genetics, v. 46, n. 6, p. 382-8, 2009.

BETANCUR, C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. Brain Research, v. 1380, p. 42-77, 22 2011.

BOLTON, P. F.; CARCANI-RATHWELL, I.; HUTTON, J. et al. Epilepsy in autism: features and correlates. The British Journal of Psychiatry, v. 198, n. 4, p. 289-94, 2011.

van BON, B. W. M.; MEFFORD, H C; MENTEN, B. et al. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. Journal of Medical Genetics, v. 46, n. 8, p. 511-23, 2009.

BONAGLIA, M C; GIORDA, R; MANI, E. et al. Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome. Journal of Medical Genetics, v. 43, n. 10, p. 822-8, 2006.

BONAGLIA, MARIA CLARA; GIORDA, ROBERTO; BERI, S. et al. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. PLoS Genetics, v. 7, n. 7, p. e1002173, 2011.

BOULTER, J.; LUYTEN, W.; EVANS, K. et al. Isolation of a clone coding for the alpha-subunit of a mouse acetylcholine receptor. The Journal of Neuroscience, v. 5, n. 9, p. 2545-52, 1985.

BOZDAGI, O.; SAKURAI, T.; PAPAPETROU, D. et al. Haploinsufficiency of the autism-associated Shank3 gene leads to deficits in synaptic function, social interaction, and social communication. Molecular Autism, v. 1, n. 1, p. 15, 2010.

BOZON, B.; DAVIS, S.; LAROCHE, S. A requirement for the immediate early gene zif268 in reconsolidation of recognition memory after retrieval. Neuron, v. 40, n. 4, p. 695-701, 2003.

BREJC, K.; DIJK, W. J. VAN; KLAASSEN, R. V. et al. Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. Nature, v. 411, n. 6835, p. 269-76, 2001.

BRIEBER, S.; NEUFANG, S.; BRUNING, N. et al. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. Journal of Child Psychology and Psychiatry, v. 48, n. 12, p. 1251-8, 2007.

BRITO, L. A; CRUZ, L. A; ROCHA, K. M. et al. Genetic contribution for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate (NS CL/P) in different regions of Brazil and implications for association studies. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 155A, n. 7, p. 1581-7, 2011.

BROIDE, R. S.; ROBERTSON, R. T.; LESLIE, F. M. Regulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the developing rat somatosensory cortex by thalamocortical afferents. The Journal of Neuroscience, v. 16, n. 9, p. 2956-71, 1996.

BRUGHA, T. S.; MCMANUS, S.; BANKART, J. et al. Epidemiology of Autism Spectrum Disorders in Adults in the Community in England. Archives of General Psychiatry, v. 68, n. 5, p. 459-466, 2011.

CAGLAYAN, A. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. Developmental Medicine and Child Neurology, v. 52, n. 2, p. 130-138, 2010.

CAMPBELL, D. B.; BUIE, T. M.; WINTER, H. et al. Distinct genetic risk based on association of MET in families with co-occurring autism and gastrointestinal conditions. Pediatrics, v. 123, n. 3, p. 1018-24, 2009.

CAMPBELL, D. B.; SUTCLIFFE, JAMES S; EBERT, P. J. et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. PNAS, v. 103, n. 45, p. 16834-9, 2006.

CAMPBELL, P. J.; BAXTER, E. J.; BEER, P. A; et al. Mutation of JAK2 in the myeloproliferative disorders: timing, clonality studies, cytogenetic associations, and role in leukemic transformation. Blood, v. 108, n. 10, p. 3548-55, 2006.

CASEY, J. P.; MAGALHAES, T.; CONROY, J. M. et al. A novel approach of homozygous haplotype sharing identifies candidate genes in autism spectrum disorder. Human Genetics, v. 131, n. 4, p. 565-79, 2012.

CATTANEO, E.; FRAJA, C. DE; CONTI, L; et al. Activation of the JAK/STAT pathway leads to proliferation of ST14A central nervous system progenitor cells. The Journal of Biological Chemistry, v. 271, n. 38, p. 23374-9, 1996.

CHAI, J.-H; LOCKE, D. P.; GREALLY, J. M. et al. Identification of four highly conserved genes between breakpoint hotspots BP1 and BP2 of the Prader-Willi/Angelman syndromes deletion region that have undergone evolutionary transposition mediated by flanking duplicons. American journal of human genetics, v. 73, n. 4, p. 898-925, 2003.

CHIBA, T.; YAMADA, M.; SASABE, J. et al. Amyloid-beta causes memory impairment by disturbing the JAK2/STAT3 axis in hippocampal neurons. Molecular Psychiatry, v. 14, n. 2, p. 206-22, 2009.

CHINI, B.; RAIMOND, E.; ELGOYHEN, A. B. et al. Molecular cloning and chromosomal localization of the human alpha 7-nicotinic receptor subunit gene (CHRNA7). Genomics, v. 19, n. 2, p. 379-81, 1994.

CHO, S. C.; YIM, S.-H.; YOO, H. K. et al. Copy number variations associated with idiopathic autism identified by whole-genome microarray-based comparative genomic hybridization. Psychiatric Genetics, v. 19, n. 4, p. 177-85, 2009.

CHONCHAIYA, W.; SCHNEIDER, A.; HAGERMAN, R. J. Fragile X: A Family of Disorders. Advances in Pediatrics, v. 56, p. 165-186, 2009.

CHRISTAKOU, A.; MURPHY, C. M.; CHANTILUKE, K. et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with Autism. Molecular Psychiatry, p. 1-9, 2012.

CLIFFORD, S.; DISSANAYAKE, C.; BUI, Q. M. et al. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 37, n. 4, p. 738-47, 2007.

CLOSE, H. A.; LEE, L-C; KAUFMANN, C. N.; ZIMMERMAN, A. W. Co-occurring conditions and change in diagnosis in autism spectrum disorders. Pediatrics, v. 129, n. 2, p. e305-16, 2012.

CONSTANTINO, J. N.; TODOROV, A.; HILTON, C. et al. Autism recurrence in half siblings: strong support for genetic mechanisms of transmission in ASD. Molecular Psychiatry, p. 1-2, 2012.

CONSTANTINO, J. N.; ZHANG, Y.; FRAZIER, T.; ABBACCHI, A. M.; LAW, P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. The American Journal of Psychiatry, v. 167, n. 11, p. 1349-56, 2010.

COOK, E. H.; SCHERER, S. W. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. Nature, v. 455, n. 7215, p. 919-23, 2008.

COOPER, G. M.; COE, B. P.; GIRIRAJAN, S. et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. Nature Genetics, v. 43, n. 9, p. 838-46, 2011.

COSTA, M. I. F.; NUNESMAIA, H. G. DA S. DIAGNÓSTICO GENÉTICO E CLÍNICO DO AUTISMO INFANTIL. Arquivo de Neuropsiquiatria, v. 56, n. 1, p. 24-31, 1998.

COURCHESNE, E.; KARNS, C.; DAVIS, H. et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: An MRI study. Neurology, v. 76, n. 24, p. 2111-2111, 2011.

DANIELSSON, S.; GILLBERG, I. C.; BILLSTEDT, EVA; GILLBERG, CHRISTOPHER; OLSSON, I. Epilepsy in young adults with autism: a prospective population-based follow-up study of 120 individuals diagnosed in childhood. Epilepsia, v. 46, n. 6, p. 918-23, 2005.

DE-FRAJA, C.; CONTI, LUCIANO; MAGRASSI, L.; GOVONI, S.; CATTANEO, E. Members of the JAK/STAT proteins are expressed and regulated during development in the mammalian forebrain. Journal of Neuroscience Research, v. 54, n. 3, p. 320-30, 1998.

DELAHAYE, A.; TOUTAIN, A.; ABOURA, A. et al. Chromosome 22q13.3 deletion syndrome with a de novo interstitial 22q13.3 cryptic deletion disrupting SHANK3. European Journal of Medical Genetics, v. 52, n. 5, p. 328-32, 2009.

DEPIENNE, C.; MORENO-DE-LUCA, D.; HERON, D. et al. Screening for genomic rearrangements and methylation abnormalities of the 15q11-q13 region in autism spectrum disorders. Biological Psychiatry, v. 66, n. 4, p. 349-59, 2009.

DIBBENS, L. M.; MULLEN, S.; HELBIG, I. et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. Human Molecular Genetics, v. 18, n. 19, p. 3626-31, 2009.

DOMINICK, K. C.; DAVIS, N. O.; LAINHART, J.; TAGER-FLUSBERG, H.; FOLSTEIN, S. Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. Research in Developmental Disabilities, v. 28, n. 2, p. 145-62, 2007.

DOORNBOS, M.; SIKKEMA-RADDATZ, B.; RUIJVENKAMP, C. A. L. et al. Nine patients with a microdeletion 15q11.2 between breakpoints 1 and 2 of the Prader-Willi critical region, possibly associated with behavioural disturbances. European Journal of Medical Genetics, v. 52, n. 2-3, p. 108-15, 2009.

DURAND, C. M.; BETANCUR, C.; BOECKERS, T. M. et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. Nature Genetics, v. 39, n. 1, p. 25-7, jan 2007.

EDELSON, L. R.; SAUDINO, K. J. Genetic and environmental influences on autistic-like behaviors in 2-year-old twins. Behavior genetics, v. 39, n. 3, p. 255–264, 2009.

EMERY AEH. 1986. Methodology in Medical Genetics. Edinburgh: Churchill Livingstone. 198 p. (Colocar na ordem certa!)

ESTÉCIO, M. R. H.; FETT-CONTE, A. C.; VARELLA-GARCIA, M.; FRIDMAN, C.; SILVA, A. E. Molecular and cytogenetic analyses on Brazilian youths with pervasive developmental disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 32, n. 1, p. 35-41, 2002.

FAGHIH, R.; GOPALAKRISHNAN, M.; BRIGGS, C. A. Allosteric Modulators of the alfa-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. Perspective, v. 51, n. 4, p. 701-712, 2008.

FALK, L.; NORDBERG, AGNETA; SEIGER, A.; KJAELDGAARD, A.; HELLSTRÖM-LINDAHL, EWA. The alpha7 nicotinic receptors in human fetal brain and spinal cord. Journal of Neurochemistry, v. 80, n. 3, p. 457-65, 2002.

FARZIN, F.; PERRY, H.; HESSL, D. et al. Autism Spectrum Disorders and Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder in Boys with the Fragile X Premutation. Developmental and Behavioral Pediatrics, v. 27, n. 2, p. 137-144, 2006.

FERNANDEZ, B. A.; ROBERTS, W.; CHUNG, B. et al. Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. Journal of Medical Genetics, v. 47, n. 3, p. 195-203, 2010.

FOMBONNE, E. Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. Pediatric Research, v. 65, n. 6, p. 591-598, 2009.

FOMBONNE, ERIC. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 33, n. 4, p. 365-82, 2003.

FREITAG, C. M.; STAAL, W.; KLAUCK, S. M.; DUKETIS, E.; WALTES, R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. European Child & Adolescent Psychiatry, v. 19, n. 3, p. 169-78, 2010.

FRIEDMAN, J.; ADAM, S.; ARBOUR, L. et al. Detection of pathogenic copy number variants in children with idiopathic intellectual disability using 500 K SNP array genomic hybridization. BMC Genomics, v. 10, p. 526, 2009.

GARGARO, B. A.; RINEHART, N. J.; BRADSHAW, J. L.; TONGE, B. J.; SHEPPARD, D. M. Autism and ADHD: how far have we come in the comorbidity debate? Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 35, n. 5, p. 1081-8, 2011.

GATTA, V.; DRAGO, D.; FINCATI, K. et al. Microarray analysis on human neuroblastoma cells exposed to aluminum, β(1-42)-amyloid or the β(1-42)-amyloid aluminum complex. PloS One, v. 6, n. 1, p. e15965, 2011.

GAULT, J.; ROBINSON, M.; BERGER, R. et al. Genomic organization and partial duplication of the human alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor gene (CHRNA7). Genomics, v. 52, n. 2, p. 173-85, 1998.

GESCHWIND, D. H. Advances in Autism. Annual Review of Medicine, v. 60, p. 367-380, 2009.

GHAZIUDDIN, M.; MOUNTAIN-KIMCHI, K. Defining the intellectual profile of Asperger Syndrome: comparison with high-functioning autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 34, n. 3, p. 279–284, 2004.

GIARELLI, E.; WIGGINS, L. D.; RICE, C. E. et al. Sex differences in the evaluation and diagnosis of autism spectrum disorders among children. Disability and Health Journal, v. 3, n. 2, p. 107-16, 2010.

GIBSON, J.; MORTON, N. E.; COLLINS, A. Extended tracts of homozygosity in outbred human populations. Human Molecular Genetics, v. 15, n. 5, p. 789-95, 2006.

GIEDD, J. N.; RAPOPORT, J. L. Structural MRI of pediatric brain development: what have we learned and where are we going? Neuron, v. 67, n. 5, p. 728-34, 9 set 2010.

GILLBERG AND, C.; BILLSTEDT, E. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. Acta Psychiatrica Scandinavica, v. 102, n. 5, p. 321-330, 2000.

GILLBERG, C. Chromosomal disorders and autism. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 28, n. 5, p. 415-25, out 1998.

GILLBERG, C.; HALLERBA, M. U.; LUGNEGA, T. Research in Developmental Disabilities Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. Research in Developmental Disabilities, 2011.

GIOLO, S. R.; SOLER, J. M. P.; GREENWAY, S. C. et al. Brazilian urban population genetic structure reveals a high degree of admixture. European Journal of Human Genetics, v. 20, n. 1, p. 111-6, 2012.

GIRIRAJAN, S.; BRKANAC, Z.; COE, B. P. et al. Relative burden of large CNVs on a range of neurodevelopmental phenotypes. PLoS genetics, v. 7, n. 11, p. e1002334, 2011.

GIRIRAJAN, S.; ROSENFELD, J. A.; COOPER, G. M. et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. Nature Genetics, v. 42, n. 3, p. 203-9, 2010.

GLESSNER, J. T.; WANG, K.; CAI, G. et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. Nature, v. 459, n. 7246, p. 569-73, 28 2009.

GODLER, DAVID EUGENY; TASSONE, F.; LOESCH, DANUTA ZUZANNA; et al. Methylation of novel markers of fragile X alleles is inversely correlated with FMRP expression and FMR1 activation ratio. Human Molecular Genetics, v. 19, n. 8, p. 1618-32, 2010.

GOLDBERG, W. A.; OSANN, K.; FILIPEK, P. A. et al. Language and other regression: assessment and timing. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 33, n. 6, p. 607-16, 2003.

GOTTI, C.; ZOLI, M.; CLEMENTI, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: native subtypes and their relevance. Trends in Pharmacological Sciences, v. 27, n. 9, p. 482-91, 2006.

GOYTAIN, A.; HINES, R. M.; EL-HUSSEINI, A.; QUAMME, G. A. NIPA1(SPG6), the basis for autosomal dominant form of hereditary spastic paraplegia, encodes a functional Mg2+ transporter. The Journal of biological chemistry, v. 282, n. 11, p. 8060-8, 2007.

GOYTAIN, A.; HINES, R. M.; QUAMME, G. A. Functional characterization of NIPA2, a selective Mg2+ transporter. American journal of physiology. Cell physiology, v. 295, n. 4, p. C944-53, 2008.

GUAN, Z. Z.; ZHANG, X.; BLENNOW, K.; NORDBERG, A. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. Neuroreport, v. 10, n. 8, p. 1779-82, 1999.

GUILMATRE, A.; DUBOURG, C.; MOSCA, A.-L. et al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. Archives of General Psychiatry, v. 66, n. 9, p. 947-56, 2009.

HADDAD, L. A.; AGUIAR, M. J. B.; COSTA, S. et al. Fully Mutated and Gray-Zone FRAXA Alleles in Brazilian Mentally Retarded Boys. American Journal of Medical Genetics, v. 84, p. 198-201, 1999.

HAGERMAN, R. J.; HARRIS, S. W. Autism profiles of males with fragile X syndrome. American Journal of Mental Retardation, v. 113, n. 6, p. 427-438, 2008.

HALEVI, S.; YASSIN, L.; ESHEL, M. et al. Conservation within the RIC-3 gene family. Effectors of mammalian nicotinic acetylcholine receptor expression. The Journal of Biological Chemistry, v. 278, n. 36, p. 34411-7, 2003.

HALLMAYER, J.; CLEVELAND, S.; TORRES, A. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. Archives of General Psychiatry, v. 68, n. 11, p. 1095-1102, 2011.

HANSEN, R. L.; OZONOFF, S.; KRAKOWIAK, P. et al. Regression in autism: prevalence and associated factors in the CHARGE Study. Ambulatory Pediatrics, v. 8, n. 1, p. 25-31, 2008.

HANSON, E.; NASIR, R. H.; FONG, A. et al. Cognitive and behavioral characterization of 16p11.2 deletion syndrome. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, v. 31, n. 8, p. 649-57, 2010.

HE, F.; GE, W.; MARTINOWICH, K. et al. A positive autoregulatory loop of Jak-STAT signaling controls the onset of astrogliogenesis. Nature Neuroscience, v. 8, n. 5, p. 616-25, 2005.

HELBIG, I.; MEFFORD, HEATHER C; SHARP, A. J. et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Nature Genetics, v. 41, n. 2, p. 160-2, 2009.

HELLSTRÖM-LINDAHL, E.; COURT, J. A. Nicotinic acetylcholine receptors during prenatal development and brain pathology in human aging. Behavioural Brain Research, v. 113, n. 1-2, p. 159-168, ago 2000.

HOGART, A.; WU, D.; LASALLE, J. M.; SCHANEN, N. C. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. Neurobiology of Disease, v. 38, n. 2, p. 181-91, 2010.

HORNIK K. (2011). The R FAQ. Available at: http://CRAN.R-project.org/doc/FAQ/.

HORVATH, K.; PAPADIMITRIOU, J. C.; RABSZTYN, A.; DRACHENBERG, C.; TILDON, J. T. Gastrointestinal abnormalities in children with autistic disorder. Journal of Pediatry, v. 135, p. 559-63, 1999.

HORVATH, K.; PERMAN, J. A. Autistic disorder and gastrointestinal disease. Current Opinion in Pediatrics, v. 14, n. 5, p. 583-7, 2002.

IBRAHIM, S. H.; VOIGT, R. G.; KATUSIC, S. K.; WEAVER, A. L.; BARBARESI, W. J. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. Pediatrics, v. 124, n. 2, p. 680-6, 2009.

ISAKSEN, J.; DISETH, T. H.; SCHJØLBERG, S.; SKJELDAL, O. H. Observed prevalence of autism spectrum disorders in two Norwegian counties. European Journal of Paediatric Neurology, p. 1-7, 2012.

JAMES, A. B.; CONWAY, A.-M.; MORRIS, B. J. Genomic profiling of the neuronal target genes of the plasticity-related transcription factor -- Zif268. Journal of Neurochemistry, v. 95, n. 3, p. 796-810, 2005.

JOO, E.-J.; LEE, K. Y.; KIM, H. S. et al. Genetic Association Study of the Alpha 7 Nicotinic Receptor (CHRNA7) with the Development of Schizophrenia and Bipolar Disorder in Korean Population. Psychiatry Investigation, v. 7, n. 3, p. 196-201, 2010.

JORDE, L.; HASSTEDT, S.; RITVO, E. et al. Complex segregation analysis of autism. American Journal of Human Genetics, v. 49, p. 932-938, 1991.

KAGAN-KUSHNIR, T.; ROBERTS, S. W.; SNEAD, O. C. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: evidence-based guideline. Journal of Child Neurology, v. 20, n. 3, p. 197-206, mar 2005.

KELLER, J. J.; KELLER, A. B.; BOWERS, B. J.; WEHNER, J. M. Performance of alpha7 nicotinic receptor null mutants is impaired in appetitive learning measured in a signaled nose poke task. Behavioural Brain Research, v. 162, n. 1, p. 143-52, 2005.

KENNEDY, G. C.; MATSUZAKI, H.; DONG, S. et al. Large-scale genotyping of complex DNA. Nature biotechnology, v. 21, n. 10, p. 1233-7, 2003.

KERR, M.; SCHEEPERS, M.; ARVIO, M. et al. Consensus guidelines into the management of epilepsy in adults with an intellectual disability. Journal of Intellectual Disability Research, v. 53, n. 8, p. 687-94, 2009.

KIM, J. E.; LYOO, I. K.; ESTES, A. M. et al. Laterobasal amygdalar enlargement in 6- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. Archives of General Psychiatry, v. 67, n. 11, p. 1187-97, 2010.

KIM, Y. H.; CHUNG, J.-I.; WOO, H. G. et al. Differential regulation of proliferation and differentiation in neural precursor cells by the Jak pathway. Stem Cells, v. 28, n. 10, p. 1816-28, 2010.

KIRIN, M.; MCQUILLAN, RUTH; FRANKLIN, C. S. et al. Genomic runs of homozygosity record population history and consanguinity. PloS One, v. 5, n. 11, p. e13996, 2010.

KLEIN, R. C.; YAKEL, J. L. Paired-pulse potentiation of alpha7-containing nAChRs in rat hippocampal CA1 stratum radiatum interneurones. The Journal of Physiology, v. 568, n. Pt 3, p. 881-9, 2005.

KLINTWALL, L.; HOLM, A.; ERIKSSON, M. et al. Sensory abnormalities in autism. A brief report. Research in Developmental Disabilities, v. 32, n. 2, p. 795-800, 2011.

KOGAN, M. D.; BLUMBERG, S. J.; SCHIEVE, L. A. et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. Pediatrics, v. 124, n. 5, p. 1395-403, 2009.

KUMAR, R. A.; CHRISTIAN, S. L. Genetics of autism spectrum disorders. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 9, n. 3, p. 188-97, 2009.

KUMAR, R. A.; MARSHALL, C. R.; BADNER, J. A. et al. Association and mutation analyses of 16p11.2 autism candidate genes. PloS One, v. 4, n. 2, p. e4582, jan 2009.

KUMAR, R. A; KARAMOHAMED, S.; SUDI, J. et al. Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. Human Molecular Genetics, v. 17, n. 4, p. 628-38, 2008.

KURITA, H. Specificity and developmental consequences of speech loss in children with pervasive developmental disorders. Psychiatry and Clinical Neurosciences, v. 50, n. 4, p. 181-184, 1996.

KUROKAWA, T.; YOKOMIZO, Y.; LEE, S.; KUSUDA, T. Clinical features of epilepsy with pervasive developmental disorder. Brain & Development, v. 32, n. 9, p. 764-8, 2010.

KUSENDA, M.; SEBAT, J. The role of rare structural variants in the genetics of autism spectrum disorders. Cytogenetic and Genome Research, v. 123, p. 36-43, 2008.

LAZOFF, T.; ZHONG, L.; PEPERNI, T.; FOMBONNE, ERIC. Among Children at the English Montreal School Board. Canadian Journal of Psychiatry, v. 55, n. 11, p. 715-720, 2010.

LAZOFF, T.; ZHONG, L.; PIPERNI, T.; FOMBONNE, E. Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 55, n. 11, p. 715-20, 2010.

LEBLOND, C. S.; HEINRICH, J.; DELORME, R. et al. Genetic and Functional Analyses of SHANK2 Mutations Suggest a Multiple Hit Model of Autism Spectrum Disorders. PLoS Genetics, v. 8, n. 2, p. e1002521, 2012.

LEONARD, S.; BERTRAND, DANIEL. Neuronal nicotinic receptors: from structure to function. Nicotine & Tobacco Research, v. 3, n. 3, p. 203-23, 2001.

LEVIN, E. D. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. Journal of Neurobiology, v. 53, n. 4, p. 633-40, 2002.

LEVY, S. E.; GIARELLI, E.; LEE, L.-C. et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, v. 31, n. 4, p. 267-75, 2010.

LEVY, S. E.; MANDELL, D. S.; SCHULTZ, R. T. Autism. Lancet, v. 374, p. 1627-1638, 2009.

LEYFER, O. T.; FOLSTEIN, S. E.; BACALMAN, S. et al. Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. Journal of autism and developmental disorders, v. 36, n. 7, p. 849-61, 2006.

LICHTENSTEIN, P.; CARLSTRÖM, E.; RÅSTAM, M.; GILLBERG, CHRISTOPHER; ANCKARSÄTER, H. The genetics of autism spectrum disorders and related

neuropsychiatric disorders in childhood. The American Journal of Psychiatry, v. 167, n. 11, p. 1357-63, 2010.

LIONEL, A. C.; CROSBIE, J.; BARBOSA, N. et al. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. Science Translational Medicine, v. 3, n. 95, p. 95ra75, 2011.

LIPPE, C. VON DER; RUSTAD, C.; HEIMDAL, K.; RØDNINGEN, O. K. 15q11.2 microdeletion - seven new patients with delayed development and/or behavioural problems. European Journal of Medical Genetics, v. 54, n. 3, p. 357-60, 2011.

LO, Y.-CHUN; SOONG, W.-TSUEN; GAU, S. S.-FEN; et al. The loss of asymmetry and reduced interhemispheric connectivity in adolescents with autism: a study using diffusion spectrum imaging tractography. Psychiatry Research, v. 192, n. 1, p. 60-6, 2011.

LOESCH, DANUTA Z; GODLER, DAVID E; KHANIANI, M. et al. Linking the FMR1 alleles with small CGG expansions with neurodevelopmental disorders: preliminary data suggest an involvement of epigenetic mechanisms. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 149A, n. 10, p. 2306-10, 2009.

LORD C & SPENCE, S. Autism spectrum disorders: Phenotype and diagnosis. In S. Moldin and J. Rubenstein (Eds.),Understanding autism: From basic neuroscience to treatment (pp. 1-23). New York: cRc taylor and Francis, 2006.

LOSH, M.; ADOLPHS, R.; POE, M. D. et al. The Neuropsychological Profile of Autism and The Broad Autism Phenotype. Archives of General Psychiatry, v. 66, n. 5, p. 518-526, 2009.

MAGRI, C.; SACCHETTI, E.; TRAVERSA, M. et al. New copy number variations in schizophrenia. PloS One, v. 5, n. 10, p. e13422, 2010.

MARRERO, M. B.; BENCHERIF, M. Convergence of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-activated pathways for anti-apoptosis and anti-inflammation: central role for JAK2 activation of STAT3 and NF-kappaB. Brain Research, v. 1256, p. 1-7, 2009.

MARSHALL, C. R.; NOOR, A.; VINCENT, J. B. et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. The American Journal of Human Genetics, v. 82, n. 2, p. 477–488, 2008.

MASUREL-PAULET, A.; ANDRIEUX, J.; CALLIER, P. et al. Delineation of 15q13.3 microdeletions. Clinical Genetics, v. 78, n. 2, p. 149-61, 2010.

MATSON, J. L.; KOZLOWSKI, A. M. The increasing prevalence of autism spectrum disorders. Research in Autism Spectrum Disorders, v. 5, n. 1, p. 418-425, 2011.

MATSON, J. L.; NEAL, D. Differentiating communication disorders and autism in children. Research in Autism Spectrum Disorders, v. 4, n. 4, p. 626-632, 2010.

MATSON, J. L.; SHOEMAKER, M. Intellectual disability and its relationship to autism spectrum disorders. Research in Developmental Disabilities, v. 30, n. 6, p. 1107-1114, 2009.

MATSON, M. L.; MATSON, J. L.; BEIGHLEY, J. S. Comorbidity of physical and motor problems in children with autism. Research in Developmental Disabilities, v. 32, n. 6, p. 2304-2308, 2011.

MATSUO, M.; MAEDA, T.; ISHII, K. et al. Characterization of childhood-onset complex partial seizures associated with autism spectrum disorder. Epilepsy & Behavior, v. 20, n. 3, p. 524-7, 2011.

MATSUO, M.; MAEDA, T.; SASAKI, K.; ISHII, K.; HAMASAKI, Y. Frequent association of autism spectrum disorder in patients with childhood onset epilepsy. Brain and Development, v. 32, n. 9, p. 759-763, 2010.

MCKEE, S. C.; THOMPSON, C. S.; SABOURIN, L. A; HAKIM, A. M. Regulation of expression of early growth response transcription factors in rat primary cortical neurons by extracellular ATP. Brain Research, v. 1088, n. 1, p. 1-11, 2006.

MCQUILLAN, R; LEUTENEGGER, A. Runs of homozygosity in European populations. The American Journal of Human Genetics, v. 83, n. 3, p. 359-372, 2008.

MEILLEUR, A.-A. S.; FOMBONNE, E. Regression of language and non-language skills in pervasive developmental disorders. Journal of Intellectual Disability Research, v. 53, n. 2, p. 115-24, 2009.

MICHALK, A.; STRICKER, S.; BECKER, J. et al. Acetylcholine Receptor Pathway Mutations Explain Various Fetal Akinesia Deformation Sequence Disorders. The American Journal of Human Genetics, v. 82, p. 464-476, 2008.

MIKHAIL, F. M.; LOSE, E. J.; ROBIN, N. H. et al. Clinically relevant single gene or intragenic deletions encompassing critical neurodevelopmental genes in patients with developmental delay, mental retardation, and/or autism spectrum disorders. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 155A, n. 10, p. 2386-96, 2011.

MILLER, D T; SHEN, Y; WEISS, L A; et al. Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. Journal of Medical Genetics, v. 46, n. 4, p. 242-8, 2009.

MILLER, DAVID T; NASIR, R.; SOBEIH, M. M. et al. 16p11. 2 Microdeletion. Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviewsTM [Internet]. [S.l.]: Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. p. 1-13, 2009.

MING, X.; BRIMACOMBE, M.; CHAABAN, J.; ZIMMERMAN-BIER, B.; WAGNER, G. C. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. Journal of Child Neurology, v. 23, n. 1, p. 6-13, 2008.

MING, X.; BRIMACOMBE, M.; WAGNER, G. C. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. Brain & Development, v. 29, n. 9, p. 565-70, 2007.

MOESSNER, R.; MARSHALL, C. R.; SUTCLIFFE, J. S. et al. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectrum disorder. American Journal of Human Genetics, v. 81, n. 6, p. 1289-97, 2007.

MONTIEL-NAVA, C.; PEÑA, J. A. Epidemiological findings of pervasive developmental disorders in a Venezuelan study. Autism, v. 12, n. 2, p. 191-202, 2008.

MUKADDES, N. M.; HERGÜNER, S.; TANIDIR, C. Psychiatric disorders in individuals with high-functioning autism and Asperger's disorder: similarities and differences. The World Journal of Biological Psychiatry, v. 11, n. 8, p. 964-71, 2010.

MULLIGAN, A.; ANNEY, R. J. L.; O'REGAN, M. et al. Autism symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 39, n. 2, p. 197-209, 2009.

MURPHY, S. M.; PREBLE, A M.; PATEL, U. K. et al. GCP5 and GCP6: two new members of the human gamma-tubulin complex. Molecular Biology of the Cell, v. 12, n. 11, p. 3340-52, 2001.

NALLS, M. A; SIMON-SANCHEZ, J.; GIBBS, J. R. et al. Measures of autozygosity in decline: globalization, urbanization, and its implications for medical genetics. PLoS Genetics, v. 5, n. 3, p. e1000415, 2009.

NESSLINGER, N. J.; GORSKI, J. L.; KURCZYNSKI, T. W. et al. Clinical, cytogenetic, and molecular characterization of seven patients with deletions of chromosome 22q13.3. American Journal of Human Genetics, v. 54, n. 3, p. 464-72, 1994.

NEWSCHAFFER, C. J.; CROEN, L. A.; DANIELS, J. et al. The Epidemiology of Autism Spectrum. Annual Review of Public Health, v. 28, p. 235-58, 2007.

NICOLAS, C. S.; PEINEAU, S.; AMICI, M. et al. The Jak/STAT pathway is involved in synaptic plasticity. Neuron, v. 73, n. 2, p. 374-90, 26 jan 2012.

NORD, A. S.; ROEB, W.; DICKEL, D. E. et al. Reduced transcript expression of genes affected by inherited and de novo CNVs in autism. European Journal of Human Genetics, v. 19, n. 6, p. 727-31, 2011.

NOTHNAGEL, M.; LU, T. T.; KAYSER, M.; KRAWCZAK, M. Genomic and geographic distribution of SNP-defined runs of homozygosity in Europeans. Human Molecular Genetics, v. 19, n. 15, p. 2927-35, 2010.

NURMI, E.; AMIN, T.; OLSON, L. et al. Dense linkage disequilibrium mapping in the 15q11–q13 maternal expression domain yields evidence for association in autism. Molecular Psychiatry, v. 8, p. 624-34, 2003.

NURMI, ERIKA L; DOWD, M.; TADEVOSYAN-LEYFER, O. et al. Exploratory Subsetting of Autism Families Based on Savant Skills Improves Evidence of Genetic Linkage to 15q11-q13. Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, v. 42, n. 7, p. 856-863, 2003.

O'HEARN, K.; ASATO, M.; ORDAZ, S.; LUNA, B. Neurodevelopment and executive function in autism. Development and Psychopathology, v. 20, p. 1103-1132, 2008.

OLIVEIRA KG, MOREIRA, DP, DAVIS N, SANDERS S, MASON CE, VADASZ E, BERTOLA D, PASSOS-BUENO, MR STATE MW. A complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 2, 5 and X in autism spectrum disorder. American Journal of Medical Genetics. In Press 2012.

OSLEJSKOVA, H.; DUSEK, L.; MAKOVSKA, Z.; REKTOR, I. Epilepsia, epileptiform abnormalities, non-right-handedness, hypotonia and severe decreased IQ are associated with language impairment in autism. Epileptic Disorders, v. 9, p. S9-18, 2007.

OTI, M.; BRUNNER, H G. The modular nature of genetic diseases. Clinical Genetics, v. 71, n. 1, p. 1-11, 2007.

OULDIM, K.; NATIQ, A.; JONVEAUX, P.; SEFIANI, A. Tetrasomy 15q11-q13 diagnosed by FISH in a patient with autistic disorder. Journal of Biomedicine & Biotechnology, v. 2007, n. 3, p. 1-4, 2007.

OZONOFF, S.; YOUNG, G.; CARTER, A.; MESSINGER, D. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium Study. Pediatrics, v. 128, n. 3, p. e488-e495, 2011.

PAGNAMENTA, A. T.; WING, K.; SADIGHI AKHA, E. et al. A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. European Journal of Human Genetics, v. 17, n. 5, p. 687-92, maio 2009.

PARKER-ATHILL, E.; LUO, D.; BAILEY, A. et al. Flavonoids, a prenatal prophylaxis via targeting JAK2/STAT3 signaling to oppose IL-6/MIA associated autism. Journal of Neuroimmunology, v. 217, n. 1-2, p. 20-7, 2009.

PAULA, C.; RIBEIRO, S.; FOMBONNE, ERIC; MERCADANTE, M. Brief report: Prevalence of pervasive developmental disorder in Brazil: A pilot study. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 41, n. 12, p. 1738-1742, 2011.

PEDERSEN, A.; PETTYGROVE, S.; MEANEY, F. J. et al. Prevalence of autism spectrum disorders in Hispanic and non-Hispanic white children. Pediatrics, v. 129, n. 3, p. e629-35, mar 2012.

PHELAN, K.; BETANCUR, C. Clinical utility gene card for: deletion 22q13 syndrome. European Journal of Human Genetics, v. 19, n. 4, p. 1-3, 2011.

PHELAN, M. C. Deletion 22q13.3 syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 3, p. 14, 2008.

PIARD, J.; PHILIPPE, C.; MARVIER, M. et al. Clinical and Molecular Characterization of a Large Family With an Interstitial 15q11q13 Duplication. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 152A, p. 1933-1941, 2010.

PICKLES, A.; SIMONOFF, E.; CONTI-RAMSDEN, G. et al. Loss of language in early development of autism and specific language impairment. Journal Of Child Psychology And Psychiatry, v. 50, n. 7, p. 843-52, 2009.

PINTO, D.; PAGNAMENTA, A. T.; KLEI, L. et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature, v. 466, n. 7304, p. 368-72, 2010.

POOT, M.; SMAGT, J. J. VAN DER; BRILSTRA, E. H.; BOURGERON, T. Disentangling the myriad genomics of complex disorders, specifically focusing on autism, epilepsy, and schizophrenia. Cytogenetic and Genome Research, v. 135, n. 3-4, p. 228-40, 2011.

PRASAD, C.; PRASAD, A. N.; CHODIRKER, B. N. et al. Genetic evaluation of pervasive developmental disorders: the terminal 22q13 deletion syndrome may represent a recognizable phenotype. Clinical Genetics, v. 57, n. 2, p. 103-9, 2000.

QIAO, Y.; TYSON, C.; HRYNCHAK, M. et al. Clinical application of 2.7M Cytogenetics array for CNV detection in subjects with idiopathic autism and/or intellectual disability. Clinical Genetics, 2012.

RAPIN, I.; DUNN, M. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. Brain and Development, v. 25, n. 3, p. 166-172, abr 2003.

ROBINSON, W. P.; DUTLY, F.; NICHOLLS, R. D. et al. The mechanisms involved in formation of deletions and duplications of 15q11-q13. Journal of Medical Genetics, v. 35, n. 2, p. 130-136, 1998.

RONALD, A.; HOEKSTRA, R. A. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. American Journal of Medical Genetics Part B, v. 156B, n. 3, p. 255-74, 2011.

ROSENFELD, J. A; BALLIF, B. C.; TORCHIA, B. S. et al. Copy number variations associated with autism spectrum disorders contribute to a spectrum of neurodevelopmental disorders. Genetics in Medicine, v. 12, n. 11, p. 694-702, 2010.

ROSENHALL, U.; NORDIN, V.; SANDSTRÖM, M.; AHLSÉN, G.; GILLBERG, CHRISTOPHER. Autism and hearing loss. Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 29, n. 5, p. 349-357, 1999.

RÓZSA, B.; KATONA, G.; KASZÁS, A.; SZIPÖCS, R.; VIZI, E. S. Dendritic nicotinic receptors modulate backpropagating action potentials and long-term plasticity of interneurons. The European Journal of Neuroscience, v. 27, n. 2, p. 364-77, 2008.

SACCO, R.; MILITERNI, R.; FROLLI, A. et al. Clinical, Morphological, and Biochemical Correlates of Head Circumference in Autism. Biological Psychiatry, v. 62, p. 1038-1047, 2007.

SANCHEZ-VALLE, A.; PIERPONT, M. E.; POTOCKI, L. The severe end of the spectrum: Hypoplastic left heart in Potocki-Lupski syndrome. American Journal of Medical Genetics Part A, v. 155A, n. 2, p. 363-6, 2011.

SANDERS, S. J.; ERCAN-SENCICEK, A. G.; HUS, V. et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. Neuron, v. 70, n. 5, p. 863-85, 2011.

SANTOS, N. P. C.; RIBEIRO-RODRIGUES, E. M.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A. K. C. et al. Assessing individual interethnic admixture and population substructure using a 48-insertion-deletion (INSEL) ancestry-informative marker (AIM) panel. Human Mutation, v. 31, n. 2, p. 184-90, 2010.

SARASUA, S. M.; DWIVEDI, A.; BOCCUTO, L. et al. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). Journal of Medical Genetics, v. 48, n. 11, p. 761-6, 2011.

SCHAAF, C. P.; ZOGHBI, H. Y. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. Neuron, v. 70, n. 5, p. 806-8, 2011.

SCHENCK, A.; BARDONI, B.; LANGMANN, C. et al. CYFIP/Sra-1 controls neuronal connectivity in Drosophila and links the Rac1 GTPase pathway to the fragile X protein. Neuron, v. 38, n. 6, p. 887-98, 2003.

SCHUELKE, M. An economic method for the fluorescent labeling of PCR fragments. Nature Biotechnology, v. 18, n. 2, p. 233-4, 2000.

SEBAT, J.; LAKSHMI, B.; MALHOTRA, D. et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. Science, v. 316, n. 5823, p. 445-9, 2007.

SHEN, Y.; DIES, K. A.; HOLM, I. A. et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. Pediatrics, v. 125, n. 4, p. e727-35, 2010.

SHIH, P.; KEEHN, B.; ORAM, J. K. et al. Functional differentiation of posterior superior temporal sulcus in autism: a functional connectivity magnetic resonance imaging study. Biological Psychiatry, v. 70, n. 3, p. 270-7, 2011.

SHINAWI, M.; LIU, P.; KANG, S.-HAE L. et al. Recurrent reciprocal 16p11. 2 rearrangements associated with global developmental delay, behavioural problems, dysmorphism, epilepsy, and abnormal head size. Journal of Medical Genetics, v. 47, p. 332-342, 2010.

SHINAWI, M.; SCHAAF, C. P.; BHATT, S. S. et al. A small recurrent deletion within 15q13.3 is associated with a range of neurodevelopmental phenotypes. Nature Genetics, v. 41, n. 12, p. 1269-71, 2009.

SIMONOFF, E. Genetic Counseling in Autism and Pervasive Developmental Disorders. Autism, v. 28, n. 5, 1998.

SIMONOFF, E.; PICKLES, A.; CHARMAN, T. et al. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, v. 47, n. 8, p. 921-9, 2008.

SIMS, R.; DWYER, S.; HAROLD, D. et al. No evidence that extended tracts of homozygosity are associated with Alzheimer's disease. American Journal of Medical Genetics Part B, v. 156B, n. 7, p. 764-71, 2011.

SO, E. L. Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? Journal of Clinical Neurophysiology, v. 27, n. 4, p. 229-38, 2010.

STAHLBERG, O.; SODERSTROM, H.; RASTAM, M.; GILLBERG, C. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. Journal of Neural Transmission, v. 111, n. 7, p. 891-902, 2004.

STANKIEWICZ, P.; LUPSKI, J. R. Structural Variation in the Human Genome and its Role in Disease. Annual Review of Medicine, v. 61, p. 437-51, 2010.

STEFANSSON, H.; RUJESCU, D.; CICHON, S. et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. Nature, v. 455, n. 7210, p. 232-6, 2008.

STEIN, B. L.; CRISPINO, J. D.; MOLITERNO, A. R. Janus kinase inhibitors: an update on the progress and promise of targeted therapy in the myeloproliferative neoplasms. Current Opinion in Oncology, v. 23, n. 6, p. 609-16, 2011.

SUMI, S.; TANIAI, H.; MIYACHI, T.; TANEMURA, M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. Journal of human genetics, v. 51, n. 6, p. 518-22, 2006.

SUTCLIFFE, J S. Insights into the pathogenesis of autism. Science, v. 321, n. 5886, p. 208-209, 2008.

SUTCLIFFE, J. S.; NURMI, E.L. Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, v. 42, n. 2, p. 253-256, 2003.

SZABO, S. I.; ZELLES, T.; LENDVAI, B. Intracellular Ca2+ dynamics of hippocampal interneurons following nicotinic acetylcholine receptor activation. Neurochemistry International, v. 52, n. 1-2, p. 135-41, 2008.

SZAFRANSKI, P.; SCHAAF, C. P.; PERSON, R. E. et al. Structures and molecular mechanisms for common 15q13.3 microduplications involving CHRNA7: benign or pathological? Human Mutation, v. 31, n. 7, p. 840-50, 2010.

SZATMARI, P.; PATERSON, A.; ZWAIGENBAUM, L. et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nature Genetics, v. 39, n. 3, p. 319-329, 2007.

TANIAI, H.; NISHIYAMA, T.; MIYACHI, T.; IMAEDA, M.; SUMI, S. Genetic Influences on the Broad Spectrum of Autism : Study of Proband-Ascertained Twins. American Journal of Medical Genetics Part B, v. 147B, p. 844 -849, 2008.

THE INTERNATIONAL SCHIZOPHRENIA CONSORTIUM. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. Nature, v. 455, n. 7210, p. 237-41, 2008.

TREVATHAN, E. Seizures and Epilepsy Among Children With Language Regression and Autistic Spectrum Disorders. Journal of Child Neurology, v. 19, p. S49-S57, 1 ago 2004.

TUCHMAN, R. F.; RAPIN, I. Regression in Pervasive Developmental Disorders: Seizures and Epileptiform Electroencephalogram Correlates. PEDIATRICS, v. 99, n. 4, p. 560-566, 1997.

TUCHMAN, R.; RAPIN, I. Review Epilepsy in autism. The Lancet, v. 1, p. 352-358, 2002.

VALENTE, KDR & VALERIO, RM. Transtorno Invasivo do Desenvolvimento e Epilepsia. Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Brasil, v.10, n. 4, p. 41-46, 2004.

VALICENTI-MCDERMOTT, M.; MCVICAR, K.; RAPIN, I. et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association

with family history of autoimmune disease. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, v. 27, n. 2 Suppl, p. S128-36, 2006.

VALLÉS, A. S.; BARRANTES, F. J. Chaperoning α7 neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Biochimica et Biophysica Acta, v. 1818, n. 3, p. 718-29, 2012.

VELTMAN, J. A.; BRUNNER, HAN G. Understanding variable expressivity in microdeletion syndromes. Nature Genetics, v. 42, n. 3, p. 192-3, 2010.

VERVERI, A.; VARGIAMI, E.; PAPADOPOULOU, V.; TRYFONAS, D.; ZAFEIRIOU, D. I. Clinical and Laboratory Data in a Sample of Greek Children with Autism Spectrum Disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2011.

VOGT, J.; HARRISON, B. J.; SPEARMAN, H. et al. Mutation analysis of CHRNA1, CHRNB1, CHRND, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. American Journal of Human Genetics, v. 82, n. 1, p. 222-7, 2008.

VOGT, J.; MORGAN, N. V.; REHAL, P. et al. CHRNG genotypeephenotype correlations in the multiple pterygium syndromes. Journal of Medical Genetics, p. 21-27, 2012.

VORSTMAN, J.; STAAL, W.; DAALEN, E. et al. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. Molecular Psychiatry, v. 11, n. 1, p. 18-28, 2006.

VU, T. H.; COCCARO, E. F.; EICHLER, E. E.; GIRIRAJAN, S. Genomic architecture of aggression: rare copy number variants in intermittent explosive disorder. American Journal of Medical Genetics Part B, v. 156B, n. 7, p. 808-16, dez 2011.

WALL, D. P.; ESTEBAN, F. J.; DELUCA, T. F. et al. Comparative analysis of neurological disorders focuses genome-wide search for autism genes. Genomics, v. 93, n. 2, p. 120-9, 2009.

WANG K, CHEN Z, TADESSE MG, GLESSNER J, GRANT SFA, HAKONARSON H, BUCAN M, LI M. Modeling genetic inheritance of copy number variations. Nucleic Acids Research. 36:e138, 2008.

WASSINK, T. H.; PIVEN, J.; PATIL, S. R. Chromosomal abnormalities in a clinic sample of individuals with autistic disorder. Psychiatric Genetics, v. 11, n. 2, p. 57-63, 2001.

WEISS, LAUREN A; SHEN, YIPING; KORN, J. M. et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. The New England Journal of Medicine, v. 358, n. 7, p. 667-75, 2008.

WILLEMSEN, R.; LEVENGA, J.; OOSTRA, B. A. CGG repeat in the FMR1 gene: size matters. Clinical Genetics, v. 80, n. 3, p. 214-25, 2011.

WU, D. J.; WANG, N. J.; DRISCOLL, J. et al. Autistic disorder associated with a paternally derived unbalanced translocation leading to duplication of chromosome 15pter-q13.2: a case report. Molecular Cytogenetics, v. 2, n. 27, 2009.

WULFFAERT, J.; BERCKELAER-ONNES, I. VAN; SCHOLTE, E. M. Autistic disorder symptoms in Rett syndrome. Autism, v. 13, n. 6, p. 567-81, 2009.

YASUHARA, A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). Brain & Development, v. 32, n. 10, p. 791-8, 2010.

ZALLA, T.; LABRUYÈRE, N.; CLÉMENT, A.; GEORGIEFF, N. Predicting ensuing actions in children and adolescents with autism spectrum disorders. Experimental Brain Research, v. 201, n. 4, p. 809-19, 2010.

ZHAO, X.; LEOTTA, A.; KUSTANOVICH, V. et al. A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. PNAS, v. 104, n. 31, p. 12831-6, 2007.