АУТИЗЪМ: ГЕНЕТИЧНИ, КЛИНИЧНИ И ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИ НОВОСТИ

М. Варадинова
Катедра по фармакология и токсикология, МФ, МУ – София

Резюме. Аутизмът е разстройство на нервно-психичното развитие на детето. Обзорът представя генетични, клинични и фармакотерапевтични новости за заболяването. Ролята на факторите от околната среда също е разгледана. Най-често (от 1 до 4%) се установяват нарушения при 15q11-q13 локус-дупликациите, делециите и инверсиите. Нарушенията в гените, кодиращи ГАМКа рецепторни субединици, GABRB3, GABRA5 и GABRG3, са разгледани във връзка с патогезата на аутизма. Нови факти показват, че при пациенти с аутизъм са наблюдавани също нарушения в гените FOXP2, NPTX2 и TCAG_4133353. Представени са и епигенетичните механизми на развитие на аутизъма.

Ключови думи: *аутизъм, епигенетични фактори, генни нарушения*

GENETIC, CLINICAL AND PHARMACOTHERAPEUTIC ADVANCES IN AUTISM RESEARCH

M. Varadinova
Depatrment of pharmacology and toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Summary. Autism is a common childhood neurodevelopmental disorder with strong genetic liability. This review article aims to present the recent advances in genetic, clinical and pharmacotherapeutic areas. The role of the environmental factors is underlined. Most often (1 to 4%) are the abnormalities of the duplications of the 15q11-q13 region, deletions, and inversions. The abnormalities in GABA receptor encoding genes GABRB3, GABRA5 and GABRG3 are mentioned in connection with pathogenesis. New facts about FOXP2, NPTX2 и TCAG_4133353 genes give an insight of some pathogenic mechanisms. Epigenetic findings are also presented.

Key words: *autism, epigenetic factors, genetic abnormalities*

Въведение

Аутизмът е генерализирано разстройство на нервно-психичното развитие, което се характеризира с качествени нарушения в социалните взаимоотношения и общуването и с проява на повтарящи се стереотипни действия и поведение. Терминът „аутизъм” (autos – гр. сам, самостоятелен) е въведен от американския детс-

ки психиатър Лео Канер. През 1943 г. той описва подробно клинични случаи на 11 деца с разстройство в общуването и употребява термина аутизъм, с който подчертава състоянието на „екстремна самота" при пациенти със заболяването [1]. Канер забелязва у изследваните деца характерна липса на социална адаптация, уединение, ограничен диапазон от интереси, избягване на речеви контакт за комуникация (до пълна липса на говор), натрапчива нужда от еднаквост (съпротива срещу промени), стереотипно повтарящи се действия.

По данни от актуални проучвания, проведени в САЩ, Европа и Япония, честотата на аутизма при пациенти под 18 години е около 7:10 000 [2], като съотношението момчета:момичета е 3,8:1 [3]. През последните две десетилетия броят на регистрираните случаи на аутизъм рязко нараства. През 90-те години в САЩ се съобщава 556-процентово увеличение в честотата на заболяването [4]. Според специалистите това се дължи на по-задълбочените знания за симптомите на заболяването и на повишената култура на общопрактикуващите лекари.

Етиология

Дълго време се е смятало, че развитието на аутично разстройство при детето се дължи на нарушен контакт с майката. Често изследователите са свързвали заболяването с т.нар. „майка-хладилник", която лишава детето си от необходимата му обич. Днес, разбира се, подобни твърдения изглеждат неоснователни.

Все още не съществува унифицирана теория за етиологията на заболяването. Обсъжданите причини за развитието на аутизъм са много и разнообразни. Приема се, че при 90-95% от случаите аутичното разстройство е идиопатично. Останалите 5-10% от случаите са диагностицирани с вторичен аутизъм. Сред причините за развитие на вторичен аутизъм най-често са генетични нарушения и редица вредни фактори на средата.

Фактори на средата

1. Пренатално развитие. Често развитието на аутизъм се отдава на заболявания на майката и прием на медикаменти или на влияние на други тератогенни фактори по време на бременността. Сред агентите с тератогенна активност най-често коментирани са рубеолният вирус, лекарства (талидомид, валпроева киселина, мизопростол) [5]; прием на фолиева киселина [6]; прием на етанол; контакт с пестициди [7].

2. Постнатално развитие.

● *Вирусни инфекции.* Редица мнения свързват развитието на аутично разстройство с различни вируси [8]. Все още няма категорични данни по проблема.

● *Ваксини.* Широко дискутиран е въпросът за развитието на аутизъм при деца след приложение на ваксината срещу рубеола, морбили и паротит [9]. Въпреки множеството спекулации по проблема изследванията не доказват категорично тези твърдения.

● *Живак*. Отравянето с живак често е сред обсъжданите постнатални фактори за развитие на аутизъм. Голяма част от ваксините, прилагани в ранно детство, съдържат веществото тиомерзал (на живачна основа). Този факт е причина за асоцииране на повишеното живачно съдържание с развитието на симптоми на аутизъм [10]. Тези предположения не са потвърдени.

● *Структурни мозъчни нарушения.* ЯМР изследвания показват повишен обем на мозъка и структурни нарушения във фронталните дялове и лимбичната система при деца с аутизъм [11, 12]. Допуска се, че ранни нарушения в развитието на хипокампа и амигдала могат да бъдат причина за аутични симптоми [13].

Генетични фактори

Редица изследвания доказват възможността за унаследяване на заболяването. Обобщени данни сочат степен на рекурентност на аутизма при сиблинги от 2 до 8%, много по-висока, отколкото сред общото население [14, 15]. Проучвания при близнаци съобщават, че при монозиготните близнаци степента на конкордантност е над 60% за аутизъм и 0% при дизиготните близнаци [16]. Трикратно по-големият брой на заболелите сред момчетата предполага Х-свързано унаследяване на разстройството. Тази хипотеза се разглежда в няколко актуални клинични проучвания, но получените данни не са категорични.

Въпреки натрупаната информация от изследвания на близначни групи и фамилни проучвания, все още гените, участващи в етиологията на заболяването, не са изяснени. Днес е известно, че аутизмът е полигенетично заболяване, в чието развитие вземат участие над 10 гена [17]. Цитогенетични изследвания показват нарушения на практически всяка хромозома при пациентите с аутизъм [18].

Най-често (от 1 до 4%) са наблюдавани нарушения в 15q11-q13 локус [19, 20, 21] – дупликации, делеции и инверсии. Наблюдаваните дупликации могат да бъдат интерстициални тандемни повтори или наличие на допълнителна изодицентрична хромозо-

ма 15, при което се наблюдава три- или тетразомия на 15q11-q13 региона. Данни в литературата показват т.нар. „фенотип на хромозома 15”, който се характеризира с различна степен на атаксия, забавяне в развитието на езикови способности, умствено изоставане, лицев дисморфизъм и пристъпи на епилепсия [22, 23]. Цитогенетичните нарушения в 15q11-q13 предполагат позадълбочени проучвания и на други таргетни гени. Така например съществуват доказателства, посочващи участието на нарушения в гените, кодиращи ГАМКа рецепторни субединици GABRB3, GABRA5 и GABRG3, в патогенезата на аутизма [24]. В експериментални изследвания е доказано, че при мишки с липсващ GABRB3 се наблюдават електроенцефалографски абнормности, епилептични пристъпи и дефицит в паметовите способности – симптоми на аутично разстройство [25].

Друг ген, асоцииран с появата на нарушения в нервното развитие, който също се намира на 15q11-q13 локуса, е унаследяващият се от майката UBE3A [26].

Редица изследвания показват връзката на аутизма с хромозомни транслокации в q22-q33 региона от хромозома 7 [27, 28]. В 7q22 региона се транслоцира протеин reelin (RELN), който представлява голям гликопротеин, потенциално включен в невронната миграция по време на развитието на детето. Промени в експресията на RELN засягат промени в развитието на кората и продълговатия мозък, които често се наблюдават като патологични нарушения при пациенти с аутизъм [29]. Persiko и сътр. [30] докладват за асоциация между пациенти с аутизъм и тринуклеотиден полиморфизъм в 5” региона на гена за RELN. Подобни данни съобщават и Fatemi и сътр., които наблюдават редукция в нивата на RELN протеина при постизследвания на мозъчна кора от индивиди с аутизъм [31].

Интересът на изследователите е насочен към редица други гени в 7q22-q23 локуса. По данни от изследвания, при пациенти с аутизъм са наблюдавани нарушения в гените FOXP2, NPTX2 и TCAG_4133353 (28). За NPTX2 се смята, че участва в синаптогенезата на възбудни неврони и е локализиран на 7q22.1. Известни са мутации на FOXP2 и TCAG_4133353 при пациенти с нарушения в речевите и езиковите способности, характерни и за аутичното разстройство [32]. Други гени, асоциирани с развитието на аутизъм от 7q31-q33 регион, са IMMP2L и RAY1/ST7 [33, 34].

➢ Други таргетни гени

● Серотонинът има изключително значение за нервно-психичното развитие на детето. По данни от изследвания проме-

ните в нивата и активността на серотонина се асоциират с нарушения в мозъчната дейност, включително и с много от симптомите на аутизъм [35, 36]. Установено е повишаване с 30-50% на тромбоцитните серотонинови нива при индивиди с аутизъм [37]. През последните години подробно се изучават гените, кодиращи молекулата на серотониновия транспортер (SERT). SERT е разположен на хромозома 17q11.2 и се състои от 14 екзона, които кодират протеин, съставен от 630 аминокиселини [38]. Редица проучвания показват, че експресията на SERT се регулира от множество фактори. С водещо значение е 5HTT-ген-свързаният полиморфен регион (5HTTLPR). Описани са още три вариации в експресията на гена: 1. ~380bp делеция между 5HTTLPR и мястото за начало на транскрипция [del(17)(q11.2)] [39, 40]; 2. VNTR в интрон 2; 3. G→T трансверзия в регион 3'UTR [41, 42].

Множество изследвания доказват [43, 44, 45, 46] или опровергават [47, 48, 49] връзката на вариациите в гена за SERT и развитието на аутизъм. За съжаление, все още няма категорични данни по проблема.

● Ролята на невротрансмитера допамин в патогенезата и лечението на аутизъм често се обсъжда. Известно е, че медикаментите, понижаващи допаминовата активност, като Haldol повлияват добре основните симптоми на аутизъм [50]. Предвид тези данни са проведени голям брой генетични изследвания върху: допаминовите рецептори D2, D3 и D5; гена за тирозин хидроксилаза; гена за допамин β-хидроксилаза (DBH). DBH се намира на хромозома 9q34 и кодира протеин, който катализира превръщането на допамин в норадреналин – с водещо значение в ембрионалното невронно развитие. При майки на деца с аутизъм е установена повишена честота на 19-bp делеция (DBH-), която се асоциира с понижено ниво на ензимната активност в майчиния организъм. Доказана е корелация между развитието на аутизъм при деца и наличието на хомозиготност DBH- при майките. Механизмите, по които намаленото ниво на DBH in utero довеждат до развитие на аутизъм в плода са сложни и не напълно изяснени [51].

● През последните години се изследва ролята и на невротрансмитера ацетилхолин в развитието на аутизъм. По данни от химични и хистохимични изследвания в париеталния неокортекс и малкия

мозък на пациенти с аутизъм е наблюдаван намален брой на α-4 никотиновите субединици от ацетилхолиновия рецептор [52].

● Интересът на учените е насочен и към ролята на глутаматергичната система в патогенезата на аутизма. Няколко фактора определят важното значение на рецепторите за глутамат: 1. Хипоглутаматергичните симптоми наподобяват тези на аутизъм [53]; 2. Агонистите на 5-HT2A рецептора причиняват симптоми на аутизъм вероятно посредством експресията на 5-HT2A върху глутамат-инхибиращи ГАМК-ергични неврони; 3. Асоциирани изследвания показват ролята на ГАМКа рецепторите, които модулират глутаматергичната система върху 15q11-q13 [54]; 4. Известно е, че повишената глутаматергична активност се свързва с епилептични прояви, които се асоциират с аутизъм.

На табл. 1 са обобщени данни от геномни изследвания върху потенциално асоциирани с развитието на аутизъм генни локуси.

Таблица 1. Обобщение на геномни изследвания върху локуси с потенциална роля в развитието на аутично разстройство (по Muhle R. и сътр., 2004) [55]

Хромозома Локус	**Участък**	**Изследване**	**Кандидат-гени**
1p	149	17, 56, 57	
2q32	200	56, 58	*DLX1/DLX2* (HOX гени), рецептор за секретин *(SCRT), Cd28/ctla4*
3p25-p26	190	58	ОТ рецептор
5q	45	56	
6q21	120	59	Рецептор за глутамат
7q22	111	60	Реелин *(RELN),* невропентраксин 2 *(NPTX2), HOXA1*
7q31-q33	144	17, 56, 58, 61, 62	*FOXP2, IMMPL2, RAY1/ST7, WNT2, PEG/MEST*
13q	55	62	
15q11-q13	43	58	$GABA_A$ рецептор *(GABRB3),* убиквитин протеин лигаза *(UBE3A)*
16p13	23.1	63, 78	NMDA рецептор, комплекс на туберозна склероза *(TSC2)*
17	45	63	
19p	52	56, 58, 59	
X	82	58	

Клинична картина

Според DSM-IV-TR аутизмът е част от т.нар. генерализирани разстройства на нервното развитие. Заболяването представлява категорично изразено анормално развитие или недостатъчно социално взаимодействие и комуникация със значително ограничен репертоар от дейности и интереси. Симптомите се проявяват преди 3-годишна възраст и варират широко според стадия на развитие на детето. Диагностичните критерии за аутично разстройство включват:

А. Съвкупност от 6 (или повече) от елементите, описани в [1], [2] и [3], от които поне два от [1], един от [2] и един от [3]:

1) Качествено нарушение в социалните взаимоотношения, за което свидетелстват поне два от следните елементи:

а) подчертано нарушение в употребата на многобройните елементи на невербално поведение, като например визуален контакт, изражение на лицето, пози на тялото, жестове;

б) неспособност да се установяват взаимоотношения, характерни за съответната възраст и ниво на развитие;

в) липса на спонтанно желание за споделяне на удоволствия, интереси или успехи с други хора (напр. субектът не се старае да покаже, да посочи с пръст или да донесе предмета, който го интересува);

г) липса на социална или емоционална взаимност.

2) Качествено нарушение в комуникацията, за което свидетелства поне един от следните елементи:

а) изоставане в развитието на говорни способности или пълното им отсъствие (без опит за компенсиране чрез други начини на комуникация, като жестове или мимики);

б) изразена неспособност за започване и поддържане на диалог при деца с достатъчно добри речеви умения;

в) стереотипно и повтарящо се използване на речта или на идеосинкретична реч;

г) липса на разнообразна и спонтанна симулативна или социално-подражателна игра, съответстваща на нивото на развитие.

3) Ограничени, повтарящи се и стереотипни модели на поведение, интереси и дейности, за което свидетелства поне един от следните елементи:

а) анормална по интензивност или по ориентация натрапливост, изразяваща се в стереотипни и ограничени занимания;

б) очевидна непреклонна привързаност към специфични нефункционални привички и ритуали;

в) стереотипни и повтарящи се двигателни маниери (напр. пляскане с ръце или усукване на ръцете или пръстите, сложни движения на цялото тяло);

д) вглъбено и натрапливо занимание с определени части от предмети.

Б. Изоставане или абнормно функциониране, започващо преди 3-годишна възраст, в поне една от следните области:

1) Социални взаимоотношения;

2) Речеви възможности, необходими за социална комуникация;

3) Символична или творческа игра.

В. Разстройството не се обяснява с диагнозата "синдром на Рет" или с "дезинтегративно разстройство на детството".

➢ Останалите заболявания от групата разстройства на развитието са:

- Синдром на Аспергер
- Дезинтегративно разстройство (регресия в поведението, когнитивните и речевите възможности във възрастта между 2 и 10 години, след нормално протекло ранно развитие на детето)
- Неспецифично разстройство на развитието
- Синдром на Рет (генетично обусловено разстройство в постнаталното развитие на мозъка; засяга по-често момичета; причина за заболяването са de novo мутации или микроделеции в MeCP гена на Xq28 хромозома.

➢ Асоциирани заболявания

- Епилепсия

По данни от литературата до 1/3 от пациентите с аутизъм страдат от епилептични пристъпи. Епилепсията може да протича безсимптомно, субклинично, като пристъпите се регистрират само на ЕЕГ. Инфантилни пристъпи в ранното детство могат да прогресират с развитие на аутизъм и ментална ретардация, особено ако епилептиформената активност обхваща и двата темпорални лоба.

- Туберозна склероза

Съществуват данни, че при 25% от пациентите с туберозна склероза (ТС) се наблюдават аутични симптоми. ТС е автозомно-доминантно заболяване, което се дължи на генетични мутации в TSC1 гена на 9q или в TSC2 на 16p. Смята се, че честотата на ТС при пациенти с аутизъм е около 1,2% [15, 68].

● Синдром на чупливата Х-хромозома

По литературни данни на около 30% от пациентите със синдрома на чупливата Х-хромозома е поставена диагноза аутизъм [69]. Актуални изследвания показват 7-8% честота на този синдром при пациенти с аутизъм.

● Други

1. Неврофиброматоза. Автозомно-доминантно заболяване, чиято честота при пациенти с аутизъм е по-ниска от тази на ТС или синдром на чупливата Х-хромозома
2. Синдром на Ангелман
3. Синдром на Prader-Willi
4. Мускулна дистрофия на Duchenne
5. Фенил-кетонурия
6. Синдром на Даун.

Лечение

Съществуват три водещи направления в терапията на аутизма:

● Поведенческа терапия
● Терапия чрез обучение
● Медикаментозно лечение.

1. Поведенческа и образователна терапия

Ранното въвеждане на интензивна поведенческа и образователна терапия при деца, диагностицирани с аутизъм, е от изключително значение. Според редица данни е наблюдавано значително подобрение на когнитивните, комуникативните, адаптивните и социалните умения на деца с аутизъм при провеждане на терапия 15-25 часа седмично преди достигане на 4-годишна възраст. Отбелязва се, че интервенциите трябва да продължават поне 3-4 години, като с водещо значение е индивидуалният подход към всяко дете.

2. Медикаментозно лечение

Лекарствената терапия има второстепенно значение при деца с аутизъм. Приложението на медикаменти най-често е в до-

пълнение на поведенческата терапия или с цел повлияване симптомите на заболявания, асоциирани с аутичното разстройство.

● Атипични антипсихотици (Risperidone, Olanzapine, Clozapine, SSRIs (Sertraline, Citalopram, Fluoxetine)

● Психостимуланти (Methylphenidate)

● Неконвенционална терапия: интравенозно приложение на секретин; комбинирано приложение на магнезий с вит. B6; диетично хранене и т.н.

През 1997 г., след създаване на специален консорциум за изследване ефективността и безопасността на фармакотерапията на аутизъм са направени следните изводи:

● Няма медикаменти със специфична активност към всички симптоми на аутизма. Приложените лекарства повлияват отделните симптоми на агресия, стереотипно поведение, проблемите на сън и обучение и т.н.

● Медикаментите, които повлияват агресията и хиперактивността, не потискат основните аутични симптоми.

● Наблюдават се големи колебания в ефективността и НЛР от приложените лекарства. Индивидуалните различия в отговора към терапията най-често се отдават на генетичните вариации при отделните пациенти.

Библиография

1. K a n n e r , L. Autistic disturbances of affective contact. – Nerv. Child, **2**,1943, 217-250.
2. W i l l i a m s , J. G., J. P. Higgins et C. E. Brayne. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. – Arch. Dis. Child., **91**, 2006, 8-15.
3. F o m b o n n e, E. The epidemiology of autism: A review. – Psychol. Med., **29**, 1999, 769-786.
4. B l a x i l l , M. F. What's going on? The question of time trends in autism. – Public Health Rep., **119**, 2004, № 6, 536-551.
5. S z p i r , M. Tracing the origins of autism: a spectrum of new studies. – Environ. Health Perspect, **114**, 2006, 7.
6. M u s k i e t , F. A. et R. F. Kemperman. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acids in psychiatric disease. – J. Nutr. Biochem., **17**, 2006, № 11, 717-727.
7. R o b e r t s E. M. et al. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. Environ Health Perspect. Los Angeles Times (2007-07-30).
8. L i b b e y , J. E. et al. Autistic disorder and viral infections. – J. Neurovirol., **11**, 2011, 1-10.

9. D o j a , A. et W. Roberts. Immunizations and autism: a review of the literature. – Can. J. Neurol. Sci., **33**, 2006, № 4, 341-346.
10. D a v i d s o n , P. W., G. J. Myers et B. Weiss. Mercury exposure and child development outcomes. – Pediatrics., **113**, 2004, (4 Suppl.), 1023-1029.
11. A c o s t a , M. T. et P. L. Pearl. Imaging data in autism: from structure to malfunction. – Semin. Pediatr. Neurol., **11**, 2004, 205-213.
12. B o d d a e r t , N. et M. Zilbovicius. Functional neuroimaging and childhood autism. – Pediatr. Radiol., **32**, 2002, 1-7.
13. S c h u l t z , R. T. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. – Int. J. Dev. Neurosci., **23**, 2005, 125-141.
14. G i l l b e r g , C. et M. Coleman. The Biology of the Autistic Syndromes. 3rd ed., London, Mac Keith Press, 2000.
15. C h a k r a b a r t i , S. et E. Fombonne. Pervasive developmental disorders in preschool children. – J. Am. Med. Assoc., **285**, 2001, 3093-3099.
16. B a i l e y , A. et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. – Psychol. Med., **25**, 1995, 63-77.
17. R i s c h , N. et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. – Am. J. Hum. Genet., **65**, 1999, 493-507.
18. G i l l b e r g , C. Chromosomal disorders and autism. – J. Autism Dev. Disord., **28**, 1998, 415-425.
19. H e r z i n g , L. B. et al. The human aminophospholipid-transporting ATPase gene ATP10C maps adjacent to UBE3A and exhibits similar imprinted expression. – Am. J. Hum. Genet., **68**, 2001, 1501-1505.
20. N u r m i , E. L. et al. Linkage disequilibrium at the Angelman syndrome gene UBE3A in autism families. – Genomics, **77**, 2001, 105-113.
21. W o l p e r t , C. M. et al. De novo partial duplication of chromosome 7p in a male with autistic disorder. – Am. J. Med. Genet., **105**, 2001, 222-225.
22. B o r g a t t i , R. et al. Relationship between clinical and genetic features in "inverted duplicated chromosome 15" patients. – Pediatr. Neurol., **24**, 2001, 111-116.
23. B o y a r , F. Z., et al. A family with a grand-maternally derived interstitial duplication of proximal 15q. – Clin. Genet., **60**, 2001, 421-430.
24. O w e n s , D. F. et A. R. Kriegstein. Is there more to GABA than synaptic inhibition? – Nat. Rev. Neurosci., **3**, 2002, 715-727.
25. D e L o r e y , T. M. et al. Mice lacking the beta3 subunit of the GABAA receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioral characteristics of Angelman syndrome. – J. Neurosci., **18**, 1998, 8505-8514.
26. K i s h i n o , T., M. Lalande et J. Wagstaff. UBE3A/E6-AP mutations cause Angelman syndrome. – Nat. Genet., **15**, 1997, 70-73.
27. A s h l e y - K o c h , A. et al. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. – Genomics, **61**, 1999, 227-236.
28. S c h e r e r , S. W. et al. Human chromosome 7: DNA sequence and biology. – Science, **300**, 2003, 767-772.
29. K e m p e r , T. L. et M. L. Bauman. Neuropathology of infantile autism. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, (Suppl. 2), S12-S13.
30. P e r s i c o , A. M. et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. – Mol. Psychiatry, **6**, 2001, 150-159.

31. F a t e m i , S. H. et al. Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. – J. Autism. Dev. Disord., **31**, 2001, 529-535.
32. F o l s t e i n , S. E. et R. E. Mankoski. Chromosome 7q: where autism meets language disorder? – Am. J. Hum. Genet., **67**, 2000, 278-281.
33. P e t e k , E. et al. Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. – Am. J. Hum. Genet., **68**, 2001, 848-858.
34. V i n c e n t , J. B. et al. Identification of a novel gene on chromosome 7q31 that is interrupted by a translocation breakpoint in an autistic individual. – Am. J. Hum. Genet., **67**, 2000, 510-514.
35. A n d e r s o n , G. M. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. – J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry, **41**, 2002, 1513-1516.
36. C h u g a n i , D. C. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, (Suppl. 2), S16-S17.
37. S c h a i n , R. J. et D. X. Freedman. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. – J. Pediatr., **58**, 1961, 315-320.
38. L e s c h , K.-P. U. et al. Organization of the human serotonin transporter gene. – J. Neural. Transm. Gen. Sect., **95**, 1994, 157-162.
39. F l a t t e m , N. L. et R. D. Blakely. Modified structure of the human serotonin transporter promoter. – Mol. Psychiatry, **5**, 2000, 110-115.
40. L e s c h , K. P. et al. Mosaicism for a serotonin transporter gene promoter–associated deletion: Decreased recombination in depression. – J. Neural. Transm., **106**, 1999, 1223-1230.
41. B a t t e r s b y , S. et al. Presence of multiple functional polyadenylation signals and a single nucleotide polymorphism in the 3' untranslated region of the human serotonin transporter gene. – J. Neurochem., 72, 1999, 1384-1388.
42. L e s c h , K. P. et al. Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter. – J. Neural Transm. Gen. Sect., **91**, 1993, 67-72.
43. C o o k , E. H. Jr. et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. – Mol. Psychiatry, **2**, 1997, 247-250.
44. K l a u c k , S. M. et al. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? – Hum. Mol. Genet., **6**, 1997, 2233-2238.
45. Y i r m i y a , N. et al. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. – Am. J. Med. Genet., **105**, 2001, 381-386.
46. Y o n a n , A. L. et al. A genomewide screen of 345 families for autism-susceptibility loci. – Am. J. Hum. Genet., **73**, 2003, 886-897.
47. K i m , S. J. et al. Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, 278-288.
48. P e r s i c o , A. M. et al. Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples. – Am. J. Med. Genet., **96**, 2000, 96, 123-127.
49. B e t a n c u r , C. et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, 67-71.
50. M c D o u g l e , C. J. et D. Posey. Genetics of childhood disorders: psychopharmacology of autism. – J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, **41**, 2002, 1380-1383.

51. L e c k m a n , J. F. et A. E. Herman. Maternal behavior and developmental psychopathology. – Biol. Psychiatry, **51**, 2002, 27 -43.
52. L e e , M. et al. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. – Brain, **125**, 2002, 1483-1495.
53. N i l s s o n , M. et al. A behavioural pattern analysis of hypoglutamatergic mice-effects of four different antipsychotic agents. – J. Neural. Transm., **108**, 2001, 1181-1196.
54. B u x b a u m , J. D. et al. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. – Mol. Psychiatry, **7**, 2002, 311-316.
55. M u h l e , R., S. V. Trentacoste et I. Rapin. The genetics of autism. – Pediatrics., **113**, 2004, 113, № 5, e472-e486.
56. B u x b a u m , J. D. et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. – Am. J. Hum. Genet., **68**, 2001, 1514-1520.
57. A u r a n e n , M. et al. Analysis of autism susceptibility gene loci on chromosomes 1p, 4p, 6q, 7q, 13q, 15q, 16p, 17q, 19q and 22q in Finnish multiplex families. – Mol. Psychiatry, **5**, 2000, 320-322.
58. S h a o , Y. et al. Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. – Am. J. Med. Genet., **114**, 2002, :99-105.
59. P h i l i p p e , A. et al. Genome-wide scan for autism susceptibility genes. – Hum. Mol. Genet., **8**, 1999, 805-812.
60. L i u , J. et al. A genomewide screen for autism susceptibility loci. – Am. J. Hum. Genet., **69**, 2001, 327-340.
61. A u r a n e n , M. et al. A genomewide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. – Am. J. Hum. Genet., **71**, 2002, 777-790.
62. B a r r e t t , S.et al. An autosomal genomic screen for autism. Collaborative linkage study of autism. – Am. J. Med. Genet., **88**, 1999, 609-615.
63. I M G S A C . A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. – Am. J. Hum. Genet., **69**, 2001, 570-581.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
М. Варадинова
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет
Медицински университет
ул. „Здраве” № 2
1431 София