

OTİZMİN GENETİK TEMELLERİ The Genetic Basis of Autism

Elif Funda ŞENER¹, Yusuf ÖZKUL²

Özet: Otistik bozukluk toplumsal ve iletişimsel sorunları yaşamları boyunca süren çocukları ve erişkinleri içine alan, özellikle erkeklerde (4:1) daha sık görülen yaygın gelişimsel bir bozukluktur. Yineleyici-sınırlayıcı hareketler dışında iletişim ve bilişsel gelişimde gecikme ya da sapma ile karakterizedir. Otizm etiyojisinin bilinmemesine rağmen yapılan çalışmalar hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin büyük rol oynadığını göstermiştir. Otistik çocukların kardeşlerinde otizm görülme riskinin sağlıklı bireylerin kardeşlerinden 30-150 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir. Otizm üzerindeki son dönem araştırmalar genetik, beyin işlevleri, nörokimyasal ve immünolojik etkenler üzerine yoğunlaşmıştır. Bağlantı ve ilişki çalışmaları ile belirli kromozom bölgelerinde (2, 3, 7, 11, 15, 17, X kromozomları) anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Otizm için bilinmeyenlerin ışığında ayırıcı tanıda yol gösterebilecek, tedaviye yanıtı öngörebilecek veya ölçebileceği biyolojik belirteçler saptanmasının önemi büyüktür. Bu derleme otizmin genetik kökeni hakkında kısa bir özet verilmesi ve otizme sebep olabileceği düşünülen genetik faktörlerin gözden geçirilmesi amacıyla yazılmıştır.

Anahtar kelimeler: Otizm, yaygın gelişimsel bozukluk, genetik, bağlantı, kromozomal bozukluk

Abstract: Autistic spectrum disorder is a neuropsychiatric disorder which begins in the early years of life with delays and deviance in social, communicative and cognitive development and with restricted repertoire of activities and interests. Autism affects males four times more than females. Although the etiology of autism is unknown, evidence indicates that genetic factors play a major role in this disorder. The sibling recurrence risk of autism for additional children in families with an autistic child is 30-150 times greater than the population prevalence. Recent studies have focused on genetics, brain function, neurochemical and immunological factors. Significant results were found in several different chromosome regions (2, 3, 7, 11, 15, 17, X) with linkage and association studies. It is of great importance to detect biological markers for the differential diagnosis of autism. This review was written to give short information about the genetic basis of autism and for the revision of genetic factors thought to have a role in the etiology of autism.

Keywords: Autism, autism spectrum disorders, genetics, linkage, chromosomal abnormalities

¹ Öğr. Gör. Dr. Erc. Ün. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji AD, Kayseri

² Prof. Dr. Erc. Ün. Tıp Fak. Tıbbi Genetik AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 02.01.2013 Kabul Tarihi : 01.03.2013

Yaygın gelişimsel bozukluklar (YGB), sosyal ilişki, iletişim ve bilişsel gelişimde gecikme ya da sapma ile kendini gösteren ve genellikle yaşamın ilk yıllarında başlayan nöropsikiyatrik bozukluklardır. Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994 yılında yaygın gelişimsel bozuklukları 5 grupta sınıflandırmış ve otizmi bu gruplardan biri olarak göstermiştir. Otistik bozukluk, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerine göre tanı alan ve en çok araştırma yapılan bozukluklardan birisidir (1,2). Otizm, yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkan ve kişinin sosyal, entelektüel ve dil açısından toplumla ilişkisini hemen hemen tamamen yok eden bir durumdur (3). Bu bozuklukta sosyal ilişki ve iletişim alanlarında belirgin güçlükler, yineleyici-sınırlı-olağan dışı davranış örüntüleri ve ilgiler vardır (4). 1943 yılında Kanner tarafından tanımlanan otizm, kronik bir bozukluktur, yaşam boyu sürer, yaşla ve olgunlaşma ile semptomların görünüm ve şiddetinde değişiklik gözlenir (5). Otizmin görülme riski açısından sosyal sınıflar arasında ise hiçbir farklılık gözlenmemektedir (6).

YGB, Amerika'da 1/150'i çocuğu etkiler, erkeklerde kızlara göre 3-4 kat daha fazla gözlenir (7). Erkeklerde kızlara göre 4 kat daha fazla gözlenen otistik bozukluğun nedeni tam anlaşılamamış olsa da, seks kromozomlarının YGB'nin etiolojisinde rol oynadığı öne sürülebilir (7). Yapılan çalışmalarda X kromozomu üzerinde büyük bir etkisi olan yaygın genetik varyasyon belirtilmese de, birçok bireyde X'e bağlı mutasyonların ve yaygın varyasyonların küçük de olsa bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Model organizmalarda erkek ve kadınların beyinlerindeki otozomal transkriptlerin gen ekspresyonlarında farklılıklar gözlenmiştir. Aynı zamanda utero yaşamda hormonal etkilerin cinsiyete göre farklılık göstermesi ve bununla gen ekspresyonu ve beyin gelişimindeki etkilerinin otizmde cinsiyetin etkisini açıklayabilir (7,8).

İkiz ve aile çalışmaları monozigotik (MZ) ikizlerde dizigotik (DZ) ikizlere göre hastalık konkordansının daha yüksek olduğunu belirlemiştir. Otistik vakaların kardeşlerindeki risk %2-6

arasında bulunmuştur. Bu oranın toplum riskine göre 30-150 kat arttığı saptanmıştır (9). Aile ve ikiz çalışmalarından elde edilen verilere göre otizmin kalıtılabilirliği %90'dır ve bu da otizmi çoğunlukla genetik faktörlerin neden olduğu bir nöropsikiyatrik hastalık yapmaktadır. Aslında otizmin doğası, fenotipi oluşturan birçok risk faktörünün bir araya gelmesi nedeniyle multifaktöriyel kabul edilebilir. Otizmin kalıtırlığının %100 olmaması epigenetik değişimlerin ve/veya gen-çevre etkileşimlerinin otizm gelişimine katkısı olabileceği gerçeğini yansıtmaktadır (10). Epigenetik faktörler gelişme döneminde gen fonksiyonunun açılıp/kapanması gibi veya gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişiklikler şeklinde etki yapabilir (11).

Otistik bireylerde Fragile X Sendromu, Rett Sendromu, Tuberoz Sklerozis, Angelman Sendromları gibi sendromlar ve çeşitli kromozomal anormallikler görülmektedir (12). Ayrıca otizm tanısı konan çocukların %70'inde zekâ geriliği olduğu bildirilmektedir (4). Hatta kızlarda erkeklere göre daha sık olarak zekâ geriliği olduğu belirtilmektedir (6). Otizmin tanımlanmasının ardından geçen süre içinde otizme zekâ geriliğinin dışında, epileptik bozuklukların ve EEG anormalliklerinin sıklıkla eşlik ettiği bilinmektedir (13). Örneğin, Fragile-X Sendromundan sorumlu gen Xq27.3'de lokalize olmuş *FMRI* genidir, otizmli hastaların %7-8'inde görülmektedir. Bu sendromda mental retardasyon en önemli bulgudur. Fragile-X tanısı alan erkeklerin %30'una otizm tanısı da konulabilir (8). Ayrıca 15. kromozom anomalisi taşıyan otistik hastaların çoğunda mental gerilik ve epilepsi saptanmıştır (14). Vakaların çoğunda 15q11-13 bölgesinin interstisyel duplikasyonu ve delesyonu tespit edilmiştir. Bu bölge aynı zamanda Prader Willi-Angelman Sendromlarının da nedenini oluşturan bölgedir. Dolayısıyla bu bölgedeki gen özelliklerinin bilinmesi otizm patofizyolojisinin daha iyi aydınlatılmasına neden olacaktır (5). Otistik özellik taşıyan çocuklarda sıklıkla gastrointestinal, immünolojik ve spesifik olmayan nörolojik bulgular da eşlik etmektedir (16).

OTİZM İLE İLGİLİ GENETİK ARAŞTIRMALAR

Otizme neden olabilecek kromozomal bölge ve lokusların tespit edilmesi için başlatılan ilk çalışmalar bağlantı ve ilişki çalışmaları şeklindedir. Bugüne kadar yapılan bağlantı veya ilişki çalışmalarında otizmden sorumlu tek bir major gen belirlenememiş değildir. Bu da otizmin kompleks bir genetik hastalık olduğunu ve heterojenite gösterdiğini işaret etmektedir (7). Otizm etiyojisini aydınlatmaya yönelik yapılan son dönem araştırmalarda genetik, beyin işlevleri, nörokimyasal ve immünolojik etkenler ön plana çıkmış durumdadır (14). Otizm heterojen bir bozukluk olarak değerlendirilmelidir çünkü sosyal ilişki, iletişim ve davranış alanlarında görülen bulgular hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldığında hastalığın klinik seyrinin geniş bir fenotipe sahip olduğunu gözler önüne sermektedir (12,17). Otizm fenotipindeki bu belirsizlikler, etiyojiye yönelik çalışmaları zorlaştırmaktadır ve bu çalışmalar arasında birbiri ile çelişen sonuçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (4). Otistik çocuklarda doğumda çeşitli perinatal komplikasyonların sık görüldüğü bildirildiği halde, bunlardan herhangi birisi doğrudan otistik bozukluk nedeni olarak gösterilebilmiş değildir (Tablo I). İkinci ve üçüncü derece akrabalarda hastalık hızının ciddi düşüş göstermesi bu bozukluktan sorumlu gen lokuslarının birbirleriyle etkileşim içinde olduklarının bir göstergesi olarak kabul edilebilir (6).

Bugüne kadar yapılan araştırmaların çoğu beyinde eksprese olan genler üzerine yoğunlaşmış durumdadır ancak otizm ile ilişkili olabilecek (immün sistem gibi) başka sistemlerin de varlığı söz konusudur (18-20). Genom taramaları, bağlantı analizi ve aday gen yaklaşımları ile otizmle ilişkili kromozom bölgeleri ve genler bulunmuştur (21). İlişkili bulunan kromozom bölgeleri 2q, 7q ve 17q olarak belirlenmiştir (12). Bugün için 7 kromozom bölgesi öne çıkmakla birlikte (2, 3, 7, 11, 15, 17, X kromozomları) farklı kromozomal bölgelerde de ilişki belirlenmiştir (9,22). Özellikle otizmle ilişkili olduğu bilinen genlerin listesi tablo II’de belirtilmiştir. Otizm patogeneğinde nöropeptid, nörotransmitter, nörotropin, sinaptik plastisite ve nöroimmünite ile ilişkili olan genlerin büyük rolü olduğu düşünülmektedir (23). Otizm vakalarının yaklaşık olarak % 10’undan *NRXN1*, *NLGN3/NLGN4*, *SHANK3* gibi genlerdeki mutasyonlar, gen dozaj varyantları ya da nadir değişimler ile 15q11-q13 ve 16p11.2’deki kopya sayı varyantları sorumlu tutulmaktadır (22,24). Otizmle ilişkili olan ve yukarıda belirtilen Rett Sendromu, Fragile-X Sendromu, Tuberoz Sklerozis Sendromu dışında Nörofibromatozis I, Potocki-Lupski ve Smith Lemni Opitz Sendromları da bulunur (22,25). Geri kalan %90’lık otizm vakalarının çoğunun ailesel olmasının yanında genetik etiyoji tam olarak bilinmemektedir (24). Szatmari ve arkadaşları 2007 yılında 1181 aile üzerinde 10000 belirteç ile yaptıkları tüm genom tarama çalışmalarında 11p12-p13 ve 15q23-q25 bölgesinde

Tablo I. Otizme neden olan faktörler (6,28)

-
- Genetik faktörler
 - Medikal hastalıklar
 - Prenatal ve Postnatal faktörler
 - Beyin hasarı veya beynin fonksiyon bozuklukları
 - Nörobiyokimyasal bozukluklar (özellikle dopaminerjik, serotonerjik ve ayrıca peptiderjik, noradrenerjik sistemler ile ilgili)
 - Nörobiyolojik faktörler
 - Nöroanatomik faktörler
 - Emosyonel gelişim anomalileri (empati bozuklukları, nörosensoryel anomaliler)
 - Kognitif süreçler ile dil ve konuşma gelişimi bozukluğu
-

fikir verici bir bağlantı tespit etmişlerdir Ancak mutasyon/varyasyon taşıyan, önemli tek bir lokus bölgesi tespit edememişlerdir (26). Yukarıda bahsedilen ve tablo II’de yer alan genler dışında otizmden sorumlu olabilecek pek çok aday gen de bildirilmektedir. *Engrailed 2 (EN2)*, *MET* ve *CNTNAP2* (Contactin- associated protein like 2) son yapılan lokus ilişki çalışmalarındaki güçlü aday genlerden bazılarıdır. *EN2* 7q’da lokalize olan, orta beyin ve beyincik gelişimde anahtar rolü olan bir transkripsiyon faktörüdür (27). *MET* geni 7q31 bölgesinde lokalize olan bir genidir. Campell ve arkadaşları yaptıkları aile temelli araştırmalarında *MET* ve otizm ilişkisinde relatif riski 2.27 olarak bildirmişlerdir (28). *MET* geni hepatocyte growth factor (HGF) sinyalini kolaylaştıran ve kanser metastazında

görülen bir onkogendir. Merkezi sinir sisteminde ise beyincik ve serebral korteksin gelişimine katkıda bulunur. Anormal *MET*/*HGF* sinyali serebral kortekste atipik internöron göçüne neden olur. Ayrıca anormal sinyal beyincikte granül hücrelerin proliferasyonunun azalmasıyla birlikte beyincik büyüklüğünde azalmaya yol açar. Bu gibi bozukluklar otizimli bireylerin beyinlerinde gözlenen değişimlerdir (29). *CNTNAP2* otizm, epilepsi ve şizofreni ile ilişkili olan genlerden biridir. 7q35 yerleşimli olan genin beyinde muhtemel rolü olduğu ve nöroksin süper ailesine ait contactin-associated protein-like 2 (*Caspr2*)’yi kodladığı bildirilmektedir (30). Son yapılan 4 ayrı çalışmada birçok *CNTNAP2* polimorfizminin YGB için artmış bir risk oluşturduğu gösterilmiştir (31-34).

Tablo II. Otizm ile ilişkili olduğu bilinen genlerin listesi

KROMOZOM	BİLİNER GENLER
Kromozom 2	<i>NRXN1, SCN7A</i>
Kromozom 3	<i>GAT1, OXTR, CNTN3, SLC9A9, DIA1</i>
Kromozom 7	<i>FOXP2, WNT2, RELN, HOXA1, HOXB1, MET, EN2</i>
Kromozom 11	<i>HRAS</i>
Kromozom 15	<i>GABRB3, GABRA5, GABRG3, UBE3A, ATP10C</i>
Kromozom 17	<i>5-HTT</i>
Kromozom 22	<i>SHANK3</i>
Kromozom X	<i>MeCP2, NLGN3, NLGN4, SLC9A6, FMR1</i>

Sonuç olarak, otizm yaşamın ilk 3 yılında ortaya çıkan ve kişinin sosyal, entelektüel ve dil becerisi açısından toplumla ilişkisini hemen hemen tamamen yok eden bir bozukluktur. Otizmin genetik predipozisyonu olduğu yaygın olarak kabul görmektedir. Nörobijolojik olarak, beyin emosyon, hafıza ve dil gelişiminden sorumlu tutulan ya da bu bölgelerle yakın bağlantıları olan limbik sistem (amigdala, hipokampus, sol temporal lob ve beyincik) ile ilgili somut veriler de mevcuttur (35). Genetik alanında yeni teknolojilerin geliştirilmesi ile kapsamlı araştırmalar yapılabilen ve her geçen gün otizm ile ilişkili olabilecek yeni aday genlerin

keşfedilmesi söz konusu olmaktadır (36-41). Türkiye’de otistik bozukluğun sıklığı kapsamlı bir tarama yapılmadığı için net olarak bilinmemektedir. Bu oranın dünya geneline yakın olduğu tahmin edilmektedir. Ancak son 50 yılda tüm dünyada artış gösterdiği bilindiğinden bu hastalığın ciddiye alınması gerekmektedir. Bu bozukluğa sahip olan bireyler için erken tanı ve tedavi önemlidir. Günümüz imkânlarıyla bozukluğu tamamen iyileştirmek mümkün değildir, ancak çok yönlü tedavi stratejileri ile semptomlarda hafifleme sağlanabilir. Özel eğitim bir tedavi seçeneği olsa da, özel eğitimin de yeterli gelmediği ve bugün artık otizm tedavisinin

yeni genlerin keşfedilmesi ile farklı boyutlar kazanmaya başlayacağı aşikârdır. Bu nedenle otizmin ayırıcı tanısında kullanılacak, tedaviye yanıtı öngörebilecek veya ölçülecek biyolojik belirteçler saptanmasının önemli olduğunu göz ardı etmemek gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wermter AK, Kamp-Becker I, Hesse P, et al. Evidence For The Involvement of Genetic Variation In The Oxytocin Receptor Gene (OXTR) In The Etiology Of Autistic Disorders On High-Functioning Level. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet Part B* 2010; 153: 629-639.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994, 4th ed.* Washington DC: American Psychiatric Press.
3. Keskin S, Alkış H. Otizm ve Pediatrist. *Yeni Symposium* 2001; 39: 35-38.
4. Pehlivan Türk B. Otistik Bozukluğu Olan Çocuklarda Bağlanma. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 56-63.
5. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 1943; 2:217-250.
6. Baykara B. Otistik Çocukların Anne ve Babalarında Geniş Otizm Fenotipinin Nörobilişsel Görünümünün Araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir* 2003.
7. Ma DQ, Rabionet R, Konidari I, et al. Association and Gene-Gene Interaction of SLC6A4 and ITGB3 in Autism. *Am J Med Genet Neuropsychiatric Genet Part B* 2009; 153: 477-483.
8. O'Roak BJ, State MW. Autism Genetics: Strategies, Challenges and Opportunities. *Autism Research* 2008; 1: 4-17.
9. Öztürk A. Otizm Genetiği. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2005; 36: 35-41.
10. James JS, Melnyk S, Jernigan S, et al. Abnormal Transmethylation/transsulfuration Metabolism and DNA Hypomethylation Among Parents of Children with Autism. *J Autism Dev Disord* 2008; 38:1966-1975.
11. Levy SE, David S Mandell, Robert T Schultz. *Autism. Lancet* 2009; 374: 1627-1638.
12. Dawson G, Devlin B, Estes A, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genetics* 2007; 39: 319-328.
13. Tuna-Ulay H, Ertuğrul A. Otizmde Beyin Görüntüleme Bulguları: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2009; 20: 164-174.
14. Trevathan E. Seizures and Epilepsy Among Children With Language Regression and Autistic Spectrum Disorders. *J Child Neurol* 2004; 19: 49-S57
15. 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. *J Dev Behav Pediatr* 2006; 27:128-136.
16. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24:103-15.
17. Lauritsen M, Ewald H. The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103:411-27.
18. Jyonouchi H, Geng L, Streck DL, et al. Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study. *J Neuroinflammation* 2012; 9:4.

19. Ziats MN, Rennert OM. Expression Profiling of Autism Candidate Genes during Human Brain Development Implicates Central Immune Signaling Pathways. *PLoS One* 2011; 6:24691.
20. Malik M, Sheikh AM, Wen G, et al. Expression of inflammatory cytokines, Bcl2 and cathepsin D are altered in lymphoblasts of autistic subjects. *Immunobiology* 2011; 216:80–85.
21. Philippi A, Tores F, Carayol J, et al. Association of autism with polymorphisms in the paired-like homeodomain transcription factor 1 (PITX1) on chromosome 5q31: a candidate gene analysis. *BMC Medical Genetics* 2007; 8: 1-8.
22. Miles JH. Autism spectrum disorders A genetics review. *Genet Med* 2011; 13:278–294.
23. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, et al. Association Study Between Single Nucleotide Polymorphisms In Promoter Region of AVPR1A and Korean Autism Spectrum Disorders. *Neuroscience Letters* 2010; 479:197-200.
24. Weiss LA, Arking DE. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature* 2009; 461: 802-808.
25. Moss J, Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53:852-73.
26. Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature Genet* 2007; 39: 319–328.
27. El-Fishawy P, State MW. The Genetics of Autism: Key Issues, Recent Findings, and Clinical Implications. *Psychiatr Clin N Am* 2010; 33:83–105.
28. Campbell DB, Sutcliffe JS, Ebert PJ, et al. A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:16834-16839.
29. Russo AJ, Kringsman A, Jepson B, et al. Decreased Serum Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Autistic Children with Severe Gastrointestinal Disease. *Biomarker Insights* 2009; 2:181–190.
30. Tan GCY, Doke TF, Ashburner J, et al. Normal variation in fronto-occipital circuitry and cerebellar structure with an autism-associated polymorphism of CNTNAP2. *Neuroimage* 2010; 53:1030–1042.
31. Alarcón M, Abrahams B, Stone J, et al. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2008; 82:150-9.
32. Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, et al. A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism. *Am J Hum Genet.* 2008; 82:160–4.
33. Bakkaloglu B, O'Roak BJ, Louvi A, et al. Molecular cytogenetic analysis and resequencing of contactin associated protein-like 2 in autism spectrum disorders. *Am J Hum Genet* 2008; 82:165-173.
34. Rossi E, Verri AP, Patricelli MG, et al. A 12 Mb deletion at 7q33–q35 associated with autism spectrum disorders and primary amenorrhea. *Eur J Med Genet* 2008; 51:631-638.
35. Rubenstein JLR. Three Hypotheses For Developmental Defects That May Underlie Some Forms of Autism Spectrum Disorders. *Current Opinion In Neurology* 2010; 23: 118-123.
36. Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nature Reviews* 2011; 12(11): 745-55.

37. Puffenberger EG, Jinks RN, Wang H, et al. A Homozygous Missense Mutation in HERC2 Associated with Global Developmental Delay and Autism Spectrum Disorder. *Human Mutation* 2012; 33: 1639-46.
38. Steinberg KM, Ramachandran D, Patel VC, et al. Identification of rare X-linked neuroligin variants by massively parallel sequencing in males with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 2012; 28:8.
39. Nava C, Lamari F, D He'ron D, et al. Analysis of the chromosome X exome in patients with autism spectrum disorders identified novel candidate genes, including TMLHE. *Transl Psychiatry* 2012; 23: 179.
40. Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, Schmitz-Abe K, et al. Using Whole-Exome Sequencing to Identify Inherited Causes of Autism. *Neuron* 2013; 77:259-273.
41. Taneli Y. Yaygın Gelişimsel Bozuklukta Apolipoprotein E Gen Polimorfizminin Moleküler Genetik Yöntemle Araştırılması. Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, Bursa 2006.