

doi: 10.17116/jnevro20161167150-54

Структурные вариации генома при аутистических расстройствах с умственной отсталостью

И.Ю. ЮРОВ^{1, 2, 3*}, С.Г. ВОРСАНОВА^{1, 2, 4}, С.А. КОРОСТЕЛЕВ⁵, К.С. ВАСИН^{1, 2, 4}, М.А. ЗЕЛЕНОВА^{1, 2, 4}, О.С. КУРИННАЯ^{1, 2, 4}, Ю.Б. ЮРОВ^{1, 2, 4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия; ²Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия; ³кафедра медицинской генетики Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия; ⁴Московский городской психолого-педагогический университет, Москва, Россия; ⁵ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Цель исследования. Изучение структурных вариаций генома у детей с аутизмом и умственной отсталостью. **Материал и методы.** Обследовали 200 детей с аутизмом и умственной отсталостью при помощи высокоразрешающего молекулярного кариотипирования (платформа Affymetrix CytoScan HD Array) и оригинальной биоинформатической технологии. **Результаты и заключение.** Приведены данные относительно структурных вариаций генома в изученных случаях. Геномная патология (хромосомные микроаномалии и вариации числа копий последовательностей ДНК — copy number variations) была ассоциирована с клиническими формами нарушения психики в 97 (48,5%) случаях из 200. Были определены 24 гена-кандидата аутизма, сочетанного с умственной отсталостью. В 16 (8%) случаях был выявлен хромосомный мозаицизм в виде анеуплоидии, затрагивающей полностью как аутосомы, так и половые хромосомы (гоносомы). У 87 (43,5%) детей наблюдались геномные вариации, характерные для так называемой «серой зоны», включающие гены, функции которых до настоящего времени не определены. С помощью биоинформатического анализа нами показано, что в данных случаях вариации генома затрагивают гены, мутации в которых, видимо, могут иметь плеiotропный эффект.

Ключевые слова: аутистические расстройства, умственная отсталость, молекулярное кариотипирование, хромосомы, геномные вариации, биоинформатический анализ, гены-кандидаты.

Structural variations of the genome in autistic spectrum disorders with intellectual disability

I.YU. IOUROV, S.G. VORSANOVA, S.A. KOROSTELEV, K.S. VASIN, M.A. ZELENOVA, O.S. KURINNAIA, YU.B. YUROV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia; Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia; Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia; Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Objective. To analyze structural variations in the genome in children with autism and intellectual disability. **Materials and methods.** Using high-resolution karyotyping (AffymetrixCytoScan HD Array) and original bioinformatic technology, 200 children with autism and intellectual disability were studied. **Results and conclusion.** Data on structural variations in the genome in children with autism and intellectual disability are provided. Causative genomic pathology (chromosome abnormalities and copy number variations — CNV) was determined in 97 cases (48.5%). Based on these results, 24 candidate genes for autism with intellectual disability were selected. In 16 cases (8%), the chromosome mosaicism manifested as aneuploidy of whole autosomes and sex chromosomes (gonosomes) was identified. In 87 children (43.5%), there were genomic variations, which are characteristic of the so-called «grey zone» of genetic pathology in mental illnesses. Bioinformatic analysis showed that these genomic variations had a pleiotropic effect on the phenotype.

Keywords: autistic spectrum disorders, intellectual disability, molecular karyotyping, chromosomes, genomic variations, bioinformatic analysis, candidate genes.

Аутизм — одно из наиболее часто встречаемых психических расстройств у детей (частота — 1:100 и больше), характеризующихся нарушениями в сферах социализации и коммуникации, а также наличием необычных стереотипий в поведении. Около 70% пациентов с аутистическими расстройствами имеют умственную отсталость [1].

Среди генетических причин аутизма ведущее место (более 10% случаев) занимает геномная патология в виде микроскопических и субмикроскопических аномалий

хромосом (изменения генома размером более 0,5 млн пн) [2—4], а также вариации числа копий последовательности ДНК — copy number variations, или CNV (изменения генома размером от 1 тыс. пн до 0,5 млн пн) (10—25% случаев) [5—8]. Кроме того, аутизм часто связывают с численными аномалиями хромосом (анеуплоидии аутосом и гоносом) в мозаичных формах. Более того, считается, что около 100 генетически обусловленных болезней, ассоциированных со структурными геномными вариациями («геномные бо-

лезни»), являются причиной аутистических расстройств [9]. Среди структурных изменений генома при аутизме также распространены и вариации гетерохроматиновых участков хромосом [10]. В целом широкий спектр геномной вариабельности при аутизме и умственной отсталости позволяет предположить, что в основе этих форм психопатологии лежат нарушения многих молекулярных и клеточных процессов, являющихся результатом генетической патологии и/или ее взаимодействия с факторами окружающей среды [11]. Следует отметить, что к расстройствам психики могут приводить как внешние факторы, вызывающие хромосомную (геномная) нестабильность [12], так и мутации генов, нарушающие каскады молекулярных и клеточных процессов [13–15]. Сочетание нескольких структурных изменений в индивидуальном геноме также может вносить значительный вклад в патогенез аутизма и умственной отсталости [14–17].

Генетические исследования детей с аутизмом и умственной отсталостью проводились и ранее [4, 10, 16, 17]. Тем не менее изучение структурных вариаций генома с помощью высокоразрешающих методов молекулярного кариотипирования и биоинформатического анализа в контексте оценки роли геномной вариабельности в патогенезе заболевания в российских когортах до настоящего времени осуществлено не было. В связи с этим проведение подобного исследования является крайне актуальным как для фундаментальной молекулярной медицины и нейробиологии, так и прикладной медицинской генетики, неврологии и психиатрии.

Цель настоящей работы — изучение структурных вариаций генома у детей с аутизмом и умственной отсталостью.

Материал и методы

Анализ структурных вариаций генома проводился на 200 образцах ДНК, выделенной из периферической крови детей с аутистическими расстройствами, входящих в российскую когорту детей с аутизмом, описанную ранее [4, 10, 16, 17]. У всех детей наблюдалась также умственная отсталость.

Полногеномное сканирование осуществлялось молекулярным кариотипированием на высокоразрешающих чипах Affymetrix (CytoScan HD) для SNP (single nucleotide polymorphism)/олигонуклеотидного анализа CNV, хромосомных аномалий и эпигенетических мутаций потери гетерозиготности в соответствии с ранее описанными протоколами [17, 18]. Чипы содержат примерно 2,7 млн маркеров для оценки CNV и около 750 тыс SNP-маркеров, что позволяет достичь разрешения более 1000 пн [18]. Геномная локализация и гены, расположенные в перестроенных участках, были определены с использованием референсной последовательности ДНК генома человека по версии NCBI Build GRCh37/hg19.

Структурные вариации генома исследовались с помощью биоинформатической технологии, подробно описанной ранее [19, 20], представляющей собой анализ геномных, эпигеномных, протеомных и метаболомных баз данных для приоритизации генов-кандидатов и CNV, а также идентификации процессов-кандидатов патологии.

Численные аномалии хромосом (анеуплоидии) исследовались методом флюоресцентной гибридизации *in situ* по ранее описанной методике [4, 8].

Результаты и обсуждение

Хромосомные и геномные аномалии, затрагивающие участки ДНК более 0,5 млн пн, были выявлены в 51 (25,5%) из 200 случаев и представляли собой в основном делеции и дупликации. Среди 51 случая перестроек хромосом в 2 (3,9%) — была выявлена анеуплоидия (трисомия хромосомы X и мозаичная трисомия хромосомы 8), в 7 (13,7%) — сочетанные аномалии (в 4 — вовлечены различные хромосомы), в 16 (31,4%) — мозаицизм (наличие нескольких генетически отличных популяций клеток в организме). Все хромосомные и геномные аномалии представлены в **таблице**. Примечательно, что полученные данные в определенной степени коррелируют с результатами ранее опубликованных работ, в которых отмечались высокие значения выявления хромосомных и геномных аномалий [4, 8, 12, 13, 16, 17, 21–24].

CNV размером менее 0,5 млн пн были обнаружены практически у всех детей. С помощью биоинформатического анализа [19, 20, 23] CNV без патологического значения были выявлены в 16 (8%) из 200 случаев. Патогенные CNV размером менее 0,5 млн пн выявлялись у 70 (35%) детей. В 24 (12%) случаев из 200 были обнаружены CNV, функционально соответствующие геномным мутациям (интрагенные CNV). Важно, что практически все затронутые гены были ранее ассоциированы с аутизмом и/или умственной отсталостью [14, 25]. В предыдущих работах геномные мутации преимущественно являлись вариацией последовательности ДНК размером от одного до нескольких десятков пн. В нашем исследовании в 30 (15%) из 200 случаев были обнаружены CNV (от 1,5 до 333 тыс. пн), затрагивающие от 1 до 13 генов (общее количество генов — 153), изменение копийности которых с высокой вероятностью могло иметь негативное влияние на фенотип.

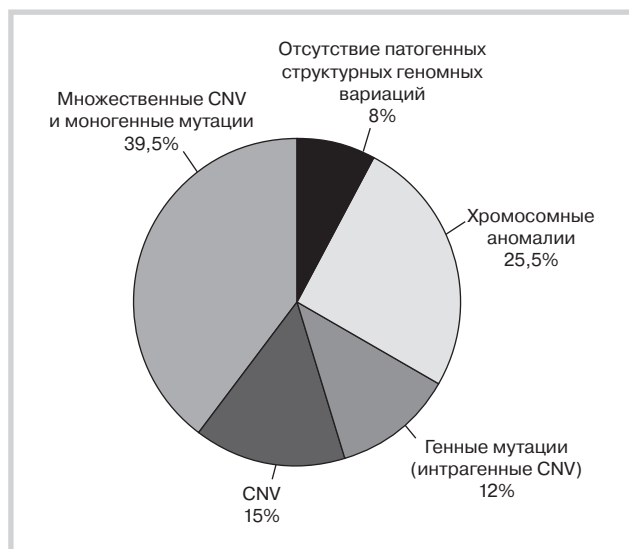
В оставшихся 79 (39,5%) из 200 случаев были выявлены интрагенные CNV и CNV, затрагивающие гены целиком (общее количество генов — 570). Однако патогенная роль этих CNV остается пока неопределенной. Можно предположить, что в данной группе детей эти CNV приводят к изменению копийности определенного числа генов, которые прямо или косвенно связаны с аутизмом и умственной отсталостью [25, 26]. С помощью биоинформатического анализа в представленных выше группах нами были определены CNV, которые составляют своего рода «серую зону», обладая условно-патогенным эффектом (**см. рисунок**). Отметим, что, несмотря на регулярное использование в литературе понятия «серая зона» в контексте патогенности CNV [23–27], определенные критерии включения в нее выявленных изменений генома до настоящего времени не предлагались. В «серую зону» нами были включены 19 случаев, в которых CNV затрагивали гены целиком, и 68 — сочетания интрагенных и неинтрагенных CNV. С учетом феномена «серой зоны», а также гетерогенности клинических последствий CNV геномная патология, ассоциированная с нарушениями психики, наблюдалась в 97 случаях. На **рисунке** обобщены структурные вариации генома, выявленные у детей с умственной отсталостью и аутизмом.

При помощи оригинальной биоинформатической технологии приоритизации геномных вариаций нами были выявлены 24 гена-кандидата аутистических расстройств и умственной отсталости: *AFF2*, *AKT3*, *AR*, *ATRX*, *ATXN3*, *CDKL5*, *EP300*, *EPHA3*, *FLNA*, *FMRI*, *GPC3*,

Хромосомные (микроскопические и субмикроскопические) и геномные аномалии размером более 0,5 млн пн, выявленные у детей с умственной отсталостью и аутистическими расстройствами

№ наблюдения	Хромосомная локализация	Число копий	Размер перестройки (тыс. пн)	Число генов	Мозаицизм (+/-)
1	1p36.33p36.23	1	7010	137	-
2	1p36.33p36.32	1~2	3536	107	+
3	1p36.21p36	1	8151	175	-
4	1p32.1p31.1	1	12075	93	-
5	2q13	1	868	23	-
6	2q22.1q23.3	1~2	10225	56	+
7	2q22.3q24.1	1	6682	53	-
8	2q23.3q24.2	1~2	1070	78	+
9	2q37.3	1	5011	91	-
10	2q24.3q31.1	1	5316	46	-
11	3p26.3p26.1	2~3	5799	31	+
	3p26.1	3	2945	18	-
12	4p16.3	1	2127	61	-
13	5p13.3p13.2	3	994	11	-
14	5q14.3q15	1~2	6311	32	+
15	5q14.3q21.1	1	10679	80	-
	Xq21.31	0	1238	1	-
16	5q35.1q35.3	1~2	9181	217	+
	5q35.2q35.3	1	2295	59	-
	11p11.2p11.12	3	1122	29	-
17	6p11.2	1	721	1	-
18	6q11.1q14.1	1	18779	118	-
19	7p21.1p14.1	3	23485	291	-
20	7q32.3q35	1	16305	277	-
21	Полностью хромосома 8	3	-	1484	+
22	8p23.3p23.1	1~2	11152	178	+
23	8p23.3p23.1	1	6783	51	-
	8p23.1p11.22	3	26641	286	-
24	9q21.13	1	558	8	-
25	11p14.3	2~3	8397	42	+
26	12p13.31	3	417	5	-
27	14q32.13q32.2	1~2	4532	38	+
	14q32.2	3	1871	24	-
	14q32.2q32.33	1	6261	386	-
28	14q32.31q32.33	1~2	4830	268	+
	Yq11.223q11.23	0	1821	58	-
29	15q11.2	2~3	2313	39	+
30	15q11.2q13.1	1	6053	163	-
31	15q11.2q13.1	1	5790	150	-
32	15q13.1q14	1~2	8150	144	+
	15q13.2q13.3	1	2001	31	-
33	16p11.2	1	1204	26	-
34	16p11.2	1	611	33	-
35	17p13.3	3	2820	62	-
	19p13.3	1	154	5	-
36	17p11.2q11.1	2~3*	8492	164	+
37	Полностью хромосома X	3	-	1775	-
38	Xp22.32p22.2	1~2	4702	28	+
39	Xp22.12	1	1468	2	-
40	Xq21.1	3	558	9	-
41	Xq21.2q21.33	1~2	8870	34	+
42	Yp11.31q11.21	-	15050	156	-
43	Yq11.223q11.23	2	7189	229	-
44	Yq11.223q11.23	2	3991	125	-
45	Yq11.223q11.23	2	3438	111	-
46	Yq11.223q11.23	2	2612	68	-
47	Yq11.223q11.23	2	1485	32	-
48	Yq11.223q11.23	0	2544	6	-
49	Yq11.23	0	908	20	-
50	Yq11.23	0	836	20	-
51	Yq11.23	0	847	19	-

Примечание. * — дополнительно перестроенные хромосомы (маркерные хромосомы).



Спектр структурных вариаций генома, выявленных у детей с умственной отсталостью и аутизмом.

HDAC4, HDAC9, HEXB, MAPT, MECP2, OPHN1, RBFOX1, RXRB, SHANK3, SMC1A, TSC1, WT1, WTAP. Мутации в данных генах были описаны ранее [8, 9, 25–27] при моногенных заболеваниях (например, экспансия тринуклеотидных повторов в генах *AFF2* и *FMR1* при синдроме умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X), среди симптомов которых отмечается аутизм и умственная отсталость. Перечисленные гены также включены в геномные (генные) сети (pathways), изменения которых непосредственно сказываются на функционировании мозга [8, 11, 13, 15, 24, 26]. Некоторые из них участвуют в процессах регуляции транскрипционной активности (*ATRX, EP300, HDAC4, HDAC9, MECP2*) и сохранения стабильности генома (*SMC1A*), влияя на развитие головного мозга в эмбриональном периоде.

В литературе [12, 28] отмечается значительная роль соматических структурных вариаций генома (соматический мозаицизм) в патогенезе нервных и психических заболеваний. В частности, идиопатический аутизм был ранее ассоциирован с низкопроцентной мозаичной анеуплоидией [4, 10, 24, 28]. В данной когорте также обнаружены мозаичные формы CNV и мозаичная анеуплоидия в 8% случаев из 200 (16% клеток с мозаичным геномом). Эти мозаичные структурные вариации генома в виде хромосомных микроделетий и микродупликаций (см. таблицу) при аутизме в сочетании с умственной отсталостью описаны нами впервые. Полученные данные свидетельствуют о том, что не менее 8% случаев хромосомных аномалий при идиопатических формах аутизма и умственной отсталости возникает в соматических клетках, являясь, вероятно, следствием отрицательного воздействия неблагоприятных экзогенных факторов на клеточный геном в пренатальном или раннем постнатальном периоде. Следует также упомянуть ранее выдвинутое предположение о том, что вариации генома, наблюдаемые во всех клетках организма, при психических расстройствах также могут

вызывать предрасположенность к соматическому мозаицизму и/или хромосомной нестабильности [28].

Структурные вариации генома в виде хромосомных аномалий и CNV вносят значительный вклад в патогенез болезней мозга и наиболее часто ассоциируются с умственной отсталостью и/или аутистическими расстройствами [5–8, 13–17, 21–27]. Это неудивительно, поскольку многие из них имеют непосредственное влияние на психическое развитие в раннем постнатальном периоде [29], а также нарушают различные геномные сети, которые непосредственно связаны с развитием и функционированием головного мозга или обладают, по-видимому, плейотропным эффектом [27, 30]. Следует отметить, что на основе данных о структурной вариабельности генома возможен успешный поиск молекулярных и клеточных механизмов заболевания посредством выделения процессов-кандидатов психопатологии [19, 30, 31]. Обладая информацией о патогенности совокупности геномных вариаций, становится возможным экзогенное терапевтическое воздействие на патологически измененные процессы в организме больных с психическими заболеваниями. Подобные процедуры будут являться научно обоснованной молекулярной терапией аутистических расстройств и умственной отсталости [19, 31]. Несмотря на то что потенциал этого вида терапевтических вмешательств может быть пока что оценен только теоретически, подобные виды терапии генетически обусловленной патологии мозга являются наиболее безопасными и менее радикальными из ныне доступных [20, 21, 32].

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что 48,5% случаев аутистических расстройств в сочетании с умственной отсталостью связано со структурными вариациями генома в виде хромосомных аномалий и CNV (25,5 и 23% соответственно) (см. таблицу). Причем CNV могут представлять собой как изменение копиности целых генов, так и соответствовать генным мутациям, затрагивая отдельные экзоны. Часть CNV часто относят к так называемой «серой зоне» спектра генетической патологии, хотя каждый из затронутых генов может обладать плейотропным эффектом. Важно, что CNV генов этой зоны, по-видимому, не следует рассматривать как не имеющие фенотипических последствий, что нередко можно встретить в посвященной генетическим исследованиям болезней мозга литературе. Это связано с тем, что полноценные исследования с использованием биоинформатических технологий явно свидетельствуют о том, что они также вносят вклад в фенотип психических расстройств посредством изменения генных (геномных) сетей, чья функциональная активность прямо или косвенно связана с развитием головного мозга.

Молекулярно-цитогенетические исследования геномных аномалий при аутизме выполнены с помощью технологии серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-35-00060). Клинико-генетические и цитогенетические исследования сочетанных форм умственной отсталости и аутизма частично поддержаны грантом №14-15-00411 Российского научного фонда.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazeer A, Ghaziuddin M. Autism spectrum disorders: clinical features and diagnosis. *Pediatric Clinics of North America*. 2012;59(1):19-25. doi: 10.1016/j.pcl.2011.10.007
2. Gillberg C. Chromosomal disorders and autism. *Journal of Autism and Development Disorders*. 1998;28(5):415-425. doi: 10.1023/A:1026004505764
3. Vorstman JA, Staal WG, van Daalen E, van Engeland H, Hochstenbach PF, Franke L. Identification of novel autism candidate regions through analysis of reported cytogenetic abnormalities associated with autism. *Molecular Psychiatry*. 2006;11(1):18-28. doi: 10.1038/sj.mp.4001757
4. Yurov YB, Vorsanova SG, Iourov IY, Demidova IA, Beresheva AK, Kravetz VS, Monakhov VV, Kolotii AD, Voinova-Ulas VY, Gorbachevskaya NL. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy. *Journal of Medical Genetics*. 2007;44(8):521-525. doi: 10.1136/jmg.2007.049312
5. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, Yamrom B, Yoon S, Krasnitz A, Kendall J, Leotta A, Pai D, Zhang R, Lee YH, Hicks J, Spence SJ, Lee AT, Puura K, Lehtimäki T, Ledbetter D, Gregersen PK, Bregman J, Sutcliffe JS, Jobanputra V, Chung W, Warburton D, King MC, Skuse D, Geschwind DH, Gilliam TC, Ye K, Wigler M. Strong association of *de novo* copy number mutations with autism. *Science*. 2007;316(5823):445-449. doi: 10.1126/science.1138659
6. Cook EH Jr, Scherer SW. Copy-number variations associated with neuropsychiatric conditions. *Nature*. 2008;455(7215):919-923. doi: 10.1038/nature07458
7. Malhotra D, Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*. 2012;148(6):1223-1241. doi: 10.1016/j.cell.2012.02.039
8. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма. *Фундаментальные исследования*. 2013;4(2):356-367.
9. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*. 2011;1380:42-77. doi: 10.1016/j.brainres.2010.11.078
10. Vorsanova SG, Iourov IY, Demidova IA, Voinova-Ulas VYu, Kravets VS, Solov'ev IV, Gorbachevskaya NL, Yurov YuB. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007;37(6):553-558. doi: 10.1007/s11055-007-0052-1
11. Willsey AJ, State MW. Autism spectrum disorders: from genes to neurobiology. *Current Opinion in Neurobiology*. 2015;30:92-99. doi: 10.1016/j.conb.2014.10.015
12. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses. *International Review of Cytology*. 2006;249:143-191. doi: 10.1016/s0074-7696(06)49003-3
13. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, Williams C, Stalker H, Hamid R, Hannig V, Abdel-Hamid H, Bader P, McCracken E, Niyazov D, Leppig K, Thiese H, Hummel M, Alexander N, Gorski J, Kussmann J, Shashi V, Johnson K, Rehder C, Ballif BC, Shaffer LG, Eichler EE. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nature Genetics*. 2011;43(9):838-846. doi: 10.1038/ng.909
14. Poultney CS, Goldberg AP, Drapeau E, Kou Y, Harony-Nicolas H, Kajiwara Y, De Rubeis S, Durand S, Stevens C, Rehnström K, Palotie A, Daly MJ, Ma'ayan A, Fromer M, Buxbaum JD. Identification of small exonic CNV from whole-exome sequence data and application to autism spectrum disorder. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;93(4):607-619. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.001
15. Kloosterman WP, Hochstenbach R. Deciphering the pathogenic consequences of chromosomal aberrations in human genetic disease. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7:100. doi: 10.1186/s13039-014-0100-9
16. Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Куринная О.С., Воинова В.Ю., Юров Ю.Б. Геномные аномалии у детей с умственной отсталостью и аутизмом: использование технологии сравнительной геномной гибридизации на хромосомах *in situ* (HR CGH) и молекулярного кариотипирования на ДНК микроматрицах (array CGH). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(8):46-49.
17. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinna OS, Zelenova MA, Silvanovich AP, Yurov YB. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies. *Molecular Cytogenetics*. 2012;5:46. doi: 10.1186/1755-8166-5-46
18. Wang BT, Chong TP, Boyar FZ, Kopita KA, Ross LP, El-Naggar MM, Sahoo T, Wang JC, Hemmat M, Haddadin MH, Owen R, Anguiano AL. Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7:33. doi: 10.1186/1755-8166-7-33
19. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. *In silico* molecular cytogenetics: a bioinformatic approach to prioritization of candidate genes and copy number variations for basic and clinical genome research. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7:98. doi: 10.1186/s13039-014-0098-z
20. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Зеленова М.А., Васин К.С., Юров Ю.Б. Биоинформатическая технология оценки функциональных последствий геномных вариаций. *Фундаментальные исследования*. 2015;2(19):4209-4214.
21. Roberts JL, Hovanes K, Dasouki M, Manzardo AM, Butler MG. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders or learning disability presenting for genetic services. *Gene*. 2014;535(1):70-78. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.020
22. Mefford HC, Batshaw ML, Hoffman EP. Genomics, intellectual disability, and autism. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(8):733-743. doi: 10.1056/NEJMra1114194
23. Xu F, Li L, Schulz VP, Gallagher PG, Xiang B, Zhao H., Li P. Cytogenomic mapping and bioinformatic mining reveal interacting brain expressed genes for intellectual disability. *Molecular Cytogenetics*. 2014;7:4. doi: 10.1186/1755-8166-7-4
24. Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. *Current Genomics*. 2010;11(6):387-396. doi: 10.2174/138920210793176065
25. Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee YH, Leotta A, Kendall J, Marks S, Lakshmi B, Pai D, Ye K, Buja A, Krieger A, Yoon S, Troge J, Rodgers L, Iossifov I, Wigler M. Rare *de novo* and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*. 2011;70(5):896-897. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.015
26. Lupski JR. Cognitive phenotypes and genomic copy number variations. *JAMA*. 2015;313(20):2029-2030. doi: 10.1001/jama.2015.4846
27. Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: causal genes and molecular mechanisms. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014;46(2):161-174. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.015
28. Vorsanova SG, Yurov YB, Soloviev IV, Iourov IY. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations. *Current Genomics*. 2010;11(6):440-446. doi: 10.2174/138920210793176010
29. Zhang Y, Haraksingh R, Grubert F, Abyzov A, Gerstein M, Weissman S, Urban AE. Child development and structural variation in the human genome. *Child Development*. 2013;84(1):34-48. doi: 10.1111/cdev.12051
30. Horne SD, Chowdhury SK, Heng HH. Stress, genomic adaptation, and the evolutionary trade-off. *Frontiers in Genetics*. 2014;5:92. doi: 10.3389/fgene.2014.00092
31. Brandler WM, Sebat J. From *de novo* mutations to personalized therapeutic interventions in autism. *The Annual Review of Medicine*. 2015;66:487-507. doi: 10.1146/annurev-med-091113-024550
32. Iourov IY, Vorsanova SG, Voinova VY, Yurov YB. 3p22.1p21.31 microdeletion identifies *CCK* as Asperger syndrome candidate gene and shows the way for therapeutic strategies in chromosome imbalances. *Molecular Cytogenetics*. 2015;8:82. doi: 10.1186/s13039-015-0185-9