

B. Payá González*
MA Bedia Gómez**
M García Valcarce***

Neurobiología del autismo: estudio de genética y neuroquímica

*Psiquiatra. Programa de psiquiatría Infantojuvenil. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

** Psicóloga, USM Torrelavega. Cantabria

*** Psicóloga, CHPadre Menni. Santander

The neurobiology of autism: genetics and neurochemical studies

Correspondencia:

Beatriz Payá González

CSM Infanto-juvenil .

C/ Luis Vicente Velasco 1. 39011 Santander

E-mail: bpaya@humv.es

RESUMEN

El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo caracterizado por alteraciones en diferentes dominios: interacción social, lenguaje y comunicación, y conducta, con un patrón estereotipado y/o restringido de intereses y actividad.

Aunque aún se desconoce mucho sobre la etiopatogenia de esta entidad clínica, los estudios epidemiológicos, familiares y de gemelos han resaltado la importancia de los factores genéticos. Numerosos estudios en las dos últimas décadas indican que el autismo podría estar producido por diferentes alteraciones genéticas que provocarían un desarrollo anormal del cerebro. El objetivo de este trabajo es revisar los hallazgos de los estudios genéticos así como las principales hipótesis acerca de los factores neuroquímicos implicados en la etiología del autismo.

Palabras clave: Autismo, Genética, Neuroquímica, Neurobiología.

ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by impairment in several domains: social interaction, language and communication, and behavior, with a stereotyped and/or restricted pattern of interests and activi-

ties. Although the exact etiology of the disorder is not known, the importance of genetic factors has been highlighted by epidemiological, family and twin studies. Research in the last two decades indicates that autism is largely caused by genetic factors that lead to abnormal brain development.. The aim of this article is review the findings into the genetic studies as well as the main hypothesis about neurochemical factors underlying autism.

Key words: Autism, genetics, neurochemistry, Neurobiology.

1. INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno generalizado del desarrollo caracterizado por alteraciones en diferentes dominios: la interacción social, el lenguaje y la comunicación, y un patrón estereotipado y/o restringido de intereses y actividad. La heterogeneidad clínica de este trastorno así como su diferenciación relativamente reciente del grupo de las esquizofrenias, han dificultado mucho la metodología de la investigación en este campo.

Aunque todavía son muchas las incógnitas que existen sobre la etiopatogenia de esta entidad, en los últimos diez años han surgido una línea de estudios centrados en

54 aspectos neurobiológicos de la enfermedad, aspectos que han abierto una nueva perspectiva del trastorno y que han contribuido, sin duda, a un avance importante en el conocimiento de esta enfermedad. Muchos de los trabajos realizados en el campo de la neurobiología del autismo, apuntan a la importancia de los factores genéticos.

En esta revisión se pretende recoger los hallazgos más relevantes en el campo de la genética del autismo así como las principales hipótesis acerca de los factores neuroquímicos implicados en la etiopatogenia de este trastorno.

2.- ESTUDIOS DE GENÉTICA

Los estudios epidemiológicos del autismo revelan la importancia que los factores genéticos tienen en la etiología de esta enfermedad. Mientras que la prevalencia del autismo en la población general es cercana a 7 casos de cada 10.000 habitantes¹, con una predominancia 3-4 veces mayor en el sexo masculino, los estudios familiares muestran que la incidencia de autismo entre hermanos de los sujetos afectados es del 3%², cifra que representa un riesgo 74-150 veces mayor para los hermanos en comparación al esperado en la población general. Sin embargo, la evidencia más clara del papel que los factores genéticos juegan en la etiología del autismo proviene de los estudios realizados con gemelos que muestran una alta concordancia de la enfermedad (36-91%) entre pares de gemelos monocigóticos, comparado con un 0% entre gemelos dicigóticos³⁻⁵.

Un hallazgo llamativo en los estudios de gemelos es que en aquellos pares discordantes para el autismo, los miembros que no cumplen los criterios para el diagnóstico tradicional, presentan un alto porcentaje de anomalías cognitivas que muestran alteraciones del lenguaje y/o anormalidades sociales^{3,4}. De hecho, la reevaluación de los índices de concordancia incluyendo estas alteraciones en el dominio de la comunicación e interacción social eleva esta concordancia a porcentajes del 60-92% en gemelos monocigóticos frente a porcentajes del 0-10% en dicigóticos⁵. Estos datos, además de poner en evidencia el componente genético en el autismo, sugieren que el fenotipo de la enfermedad podría extenderse por debajo de los límites del diagnóstico tradicional, de manera que el trastorno podría también expresarse en forma de determinadas características que, aunque de menor grado, son cualitativamente similares a aquellas observadas en los síntomas clínicos tradicionales del autismo. Este grupo de características presentes entre los familiares, y que son cualitativamente similares a las observadas en el autismo,

son objeto de un amplio número de estudios^{6,7} y se denomina variante menor del autismo.

2.1.- Concepto de variante menor

La presencia de una variante menor en el autismo fue ya sugerida por Leo Kanner, quien describía en sus primeros escritos una personalidad especial en los padres de sus pacientes, con rasgos que recordaban a aquellos observados en sus hijos con autismo. Bolton y colaboradores en 1994, tratando de delimitar las características de esta variante, sugieren que los trastornos del lenguaje, los déficits en la sociabilidad y los comportamientos estereotipados son las características principalmente detectadas en los sujetos con la variante menor. Dos marcadas diferencias de esta variante con respecto a los casos tradicionales de autismo son que no se asocia ni a retraso mental ni a epilepsia^{5,6}.

Posteriormente surgen otros trabajos que encuentran una mayor frecuencia de algunos trastornos psiquiátricos entre los familiares de sujetos con autismo⁹⁻¹³, así como alteraciones características en ciertas pruebas cognitivas^{14,15} lo que podría ampliar todavía más el espectro del fenotipo autista.

Además de estas líneas de investigación dirigidas a determinar los límites del espectro clínico en el autismo, otros autores comienzan a plantear la variante menor como una posible manifestación del mismo genotipo ligado al autismo. En este sentido, la alta frecuencia encontrada de la variante menor entre los familiares de los pacientes con autismo hace pensar que en efecto pueda tratarse de otra forma de expresión de un mismo genotipo. De hecho hay trabajos que sugieren un modelo de agregación familiar para la variante menor^{6,13,16,17}, con una alta concordancia entre gemelos monocigóticos¹⁸ y con una prevalencia mayor entre los varones¹⁹.

El concepto de variante menor en el autismo ha supuesto un avance importante en la conceptualización clínica de la enfermedad, no obstante, la definición de sus límites y características va a ser de crucial importancia para futuras investigaciones, principalmente en aquellas que se refieren a la genética de esta entidad.

2.2.- Modelos de Trasmisión

Aunque el papel del componente genético en el autismo parece evidente, son muchas las incógnitas que quedan por contestar en lo referente al modelo de trasmisión.

Además de que la realización de estudios genéticos con población clínica resulta dificultoso por la gran heterogeneidad de esta entidad (variabilidad en el CI, dife-

rentes grados de alteración del lenguaje y comportamiento), la complicación crece si consideramos que el fenotipo del autismo podría extenderse por debajo del diagnóstico tradicional.

De los posibles modelos de transmisión genética, el mendeliano fue de los primeros descartados. Actualmente se postula la hipótesis de la herencia poligénica donde la acción de varios genes podría interactuar para la producción del trastorno. Si, efectivamente, este fuera el modelo de transmisión de la enfermedad, requeriría que el individuo heredase más de un gen para expresar el fenotipo autista. Pickles et al.²⁰ sugieren que el número de genes implicados en el autismo puede ir de 2 a 4, aunque podría llegar a ser de hasta 10, y estudios posteriores aportan resultados compatibles con un grupo más elevado de genes (≥ 15)²¹. Las posibilidades de interacción de los genes en la herencia poligénica serían varias, abriendo el abanico de las posibles hipótesis:

- a) Cada uno de los oligogenes podría compartir la misma responsabilidad genética en el fenotipo. En este caso el fenotipo sería la expresión del material equitativo de cada uno de estos genes.
- b) Cada uno de los oligogenes podría estar asociado a diferentes síntomas fenotípicos del autismo y de la variante menor. De esta manera cada uno de ellos conferiría diferentes características en el fenotipo (uno sería el responsable de las alteraciones sociales, otro de las alteraciones en el lenguaje, etc.)
- c) Podrían existir una serie de genes necesarios para la expresión de la enfermedad y otros que tendrían influencia en la severidad y expresión del fenotipo.

Un segundo modelo postulado es el de la heterogeneidad genética, término que hace referencia a la posibilidad de que varios genes actúen de forma independiente para causar autismo, es decir que un mismo fenotipo autista pueda asociarse a diferentes genes o combinaciones de genes en diferentes familias, algo ya descrito en la esclerosis tuberosa²². Otros mecanismos genéticos que se proponen para el autismo son la expresión variable de un único gen u otros mecanismos no tradicionales.

Recientemente y en el contexto de una hipótesis neuroinmunológica de la génesis del autismo, se considera que la contribución del genoma de un individuo afectado podría disminuir un umbral teórico que permitiría el desarrollo del trastorno bien por sí mismo, o bien, en algunos casos, con la participación de activadores ambientales o inmunológicos²³. De este modo, los miembros de las familias con otros trastornos relacionados pero no con diagnóstico de autismo, podrían haber here-

do alguno de los genes implicados en la enfermedad de su familiar afectado, o bien haber heredado el conjunto completo de genes que contribuirían a la vulnerabilidad pero sin haberse expuesto a los factores ambientales precipitantes del autismo²⁴.

Actualmente están en marcha diferentes proyectos de investigación para la búsqueda de genes candidatos²⁵⁻²⁷. Debido a las características propias de la enfermedad los métodos que se utilizan en los estudios genéticos tradicionales (familias con dos o más generaciones afectas) no son de utilidad en este trastorno. Por un lado, la falta de una clara definición de los límites del fenotipo autista limita la inclusión de pacientes en las muestras de estudio y, por otro lado, dado que las familias con un hijo autista tienden a limitar la reproducción y que los individuos autistas no suelen tener descendencia, la detección de familias con dos generaciones de individuos afectados es difícil. Por ello, la mayoría de los grupos de investigación en autismo dirigidos a la búsqueda de genes susceptibles, están conduciendo estudios genéticos usando pares de hermanos afectados. Este método se basa en el principio de que pares de hermanos afectados comparten marcadores genéticos más a menudo que lo esperado por el azar. Cuando un par de hermanos comparte un locus marcador más frecuente de lo esperado por el azar, sugiere que el gen relevante para el autismo puede estar en esa región. Una vez que los marcadores son identificados en los pares de hermanos el siguiente paso sería ver si este marcador es más frecuente en la población de pacientes autistas comparado con la población general y si esos loci particulares son más frecuentes entre sujetos autistas con unas características particulares del fenotipo.

Se han asociado con el autismo diferentes cromosomas con genes candidatos. Los hallazgos más consistentemente replicados relacionan con el autismo los cromosomas 7, 2 y 15²⁸.

Son numerosos los trabajos que asocian con el autismo la región q22-q33 del cromosoma 7²⁹⁻³², en concreto con el gen RELIN, que se considera involucrado en la migración neuronal durante el desarrollo y cuya alteración puede afectar al desarrollo cortical y cerebeloso, siendo este último el más común hallazgo patológico en el autismo³³. Igualmente, otras regiones del cromosoma 7 están siendo investigadas con posibles genes candidatos a estudio, y en concreto, los investigadores han postulado la existencia de un locus en este cromosoma, relacionado con los trastornos del lenguaje, que se ha denominado AUTS1, aunque el gen responsable aun no ha podido ser identificado³⁴.

56 Se están obteniendo resultados que asocian el cromosoma 2 con las dificultades en el lenguaje propias del fenotipo autista en muestras más homogéneas^{35,36}.

Son abundantes los estudios que han informado de la implicación de la región 15q11-q13 en forma de diferentes anomalías cromosómicas (duplicación, deleción, inversión, etc.), observadas mediante técnicas citogenéticas³⁷⁻⁴¹.

Otros cromosomas candidatos en estudio que han mostrado ligamento de autismo son los cromosomas X, 19⁴² el cromosoma 6 (mutación en el gen codificador de un receptor del glutamato)⁴³, entre otros.

Una línea de investigación que une la genética con los déficits inmunológicos en el autismo es la posible asociación de la región del antígeno leucocitario humano (HLA) del cromosoma 6 y el autismo⁴⁴.

Dada la fuerte implicación que la serotonina tiene en el autismo, aspecto que será desarrollado en el siguiente apartado, el gen transportador de la serotonina (5HTT) también está en el foco de estudio de la genética de autismo, aunque con resultados todavía contradictorios⁴⁵⁻⁴⁸.

Como se observa el estudio genético del autismo es un campo de gran complejidad, en el que se están dando los primeros pasos al identificar una amplia variedad de regiones cromosómicas y genes candidatos, pero en el que aun está lejano llegar a una hipótesis integradora acerca de sus mecanismos de funcionamiento para generar las disfunciones cerebrales que subyacen en el autismo.

3. NEUROQUÍMICA

El papel que juega la neuroquímica en el control del desarrollo cerebral es un campo abierto en la investigación y también de gran interés en la patofisiología del autismo.

Los neurotransmisores están envueltos en el proceso de diferenciación, proliferación y especificación de las células nerviosas así como en el control y programación de la muerte celular, también necesaria para un adecuado funcionamiento del sistema nervioso central. Alteraciones de los neurotransmisores durante un determinado periodo del desarrollo cerebral podrían dar lugar a cambios en el curso de este proceso.

Se ha postulado, y existe evidencia en diversos estudios, que el autismo puede deberse a un proceso alterado en el desarrollo normal de determinadas células nerviosas, por lo que el estudio de los neurotransmisores implicados en el desarrollo de estructuras cerebrales que han mostrado alteraciones en los estudios neuroanatómicos y

de neuroimagen en autismo (hipocampo, cerebelo, amígdala, etc.) es un campo de gran interés .

Otro hecho que despierta el interés por la búsqueda de anomalías en el ámbito de los neurotransmisores en el autismo, es la posibilidad de reproducción de síntomas autísticos tras la administración de determinadas sustancias químicas en el animal y el hombre. Apoyados en este hecho surgen estudios de neuroquímica en el autismo centrados en diferentes neurotransmisores que pudieran estar implicados en sintomatología específica de este trastorno. De este modo, la presencia de comportamientos estereotipados característicos de esta enfermedad abre una línea de investigación en el sistema dopaminérgico⁴⁹. La baja sensibilidad al dolor que caracteriza a algunos de los individuos con autismo, y la presencia de comportamientos autolesivos levanta también el interés en el estudio de los opiáceos endógenos⁵⁰. También está siendo objeto de estudio la acetilcolina, al haberse detectado anomalías en el sistema neurotransmisor colinérgico en el estudio de cerebros postmortem de autistas^{51,52} y el glutamato⁵³⁻⁵⁵.

La serotonina es quizás el neurotransmisor más ampliamente estudiado en el autismo^{56,57}, por el papel que se le ha atribuido en la percepción y filtro de las señales sensoriales, así como en su posible implicación en el vínculo social. Estudios animales⁵⁸ indicaban que la hiperserotoninemia podría reducir la capacidad para el vínculo social a base de una inhibición de la ansiedad de separación. Dentro de los estudios de neuroquímica el hallazgo más replicado en autismo es la presencia de hiperserotoninemia en aproximadamente 1/3 de los sujetos con autismo⁵⁹⁻⁶². Piven et al.⁶³ encuentran que los sujetos autistas con un hermano afectado por la enfermedad tienen mayores concentraciones de serotonina que los sujetos sin hermanos afectados sugiriendo así que el aumento de la concentración de serotonina puede estar ligado a la condición genética del autismo. Otros estudios que ponen en relación función cognitiva y concentración de serotonina⁶⁴ encuentran una relación entre la concentración de serotonina y el rendimiento cognitivo, especialmente en habilidades de expresión verbal. Cook et al. en 1990⁶⁵ habían demostrado previamente la existencia de una correlación negativa entre rendimiento en las pruebas de vocabulario y concentraciones de serotonina. El rol de la serotonina en el autismo también se ha visto apoyado por recientes hallazgos de que el polimorfismo transportador de la serotonina que no es eficientemente transcrito, muestra una mayor prevalencia entre familias y sujetos con autismo⁶⁶. Estudios de medición del 5 HIAA en LCR

han fallado en demostrar anomalías en el sistema serotoninérgico⁶². En otros trabajos con la depleción de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina) se reproduce una exacerbación de algunos de los síntomas del autismo como las estereotipias, pero otros síntomas también característicos como las respuestas sensoriales, pensamiento perseverante, lenguaje o relaciones sociales permanecen invariables con la depleción de esta sustancia⁶⁷. Para añadir más incógnitas a este respecto se conoce el efecto positivo de sustancias que actúan en la transmisión serotoninérgica sobre alguno de los síntomas de esta entidad^{68,69}.

Basándonos en la globalidad de estos hallazgos, la serotonina parece estar implicada de algún modo en la patogenia del autismo pero falta por determinar hasta que punto esta implicada solamente con alguno de los síntomas del trastorno o en el síndrome completo. Por otro lado, la hiperserotoninemia ha sido descrita también en retraso mental⁷⁰ y psicosis⁷¹ por lo que podría tratarse únicamente de un marcador inespecífico de desarrollo cerebral anormal.

En los últimos años, con la aparición de nuevas técnicas de neuroimagen que permiten el estudio del metabolismo cerebral en vivo, se ha podido avanzar más en el conocimiento del proceso de neuroquímica cerebral en los sujetos con autismo. Estudios con PET que utilizan como marcador el alfa-11C metil-triptófano (utilizado para medir la síntesis de serotonina) demuestran de nuevo alteraciones del sistema serotoninérgico en los cerebros de los sujetos autistas. Chugani y su equipo⁷² encuentran una disminución de la síntesis de serotonina en el córtex frontal unilateral y tálamo, con un aumento de la síntesis de serotonina en el núcleo dentado contralateral del cerebelo. Es interesante señalar que estas tres regiones están conectadas sinápticamente dentro del circuito dentotalámico cortical⁷³, y que este circuito aparece implicado entre los mecanismos patofisiológicos del autismo⁷⁴. El mismo autor en 1999⁷⁵, en otro estudio con PET, comparó un grupo de niños autistas con sus hermanos, y con un grupo control de sujetos con epilepsia, encontrando que los dos grupos de sujetos no autistas, entre las edades de 2 a 5 años, tenían mayores niveles de serotonina que los valores normales esperados en adultos. Esta hiperserotoninemia de los primeros años iba seguida por una disminución de los niveles iniciales hasta alcanzar valores adultos entre las edades de 5 a 14 años. Los sujetos autistas no presentaban los cambios esperados con la edad que se observaron en los dos grupos control. Estos mismos hallazgos fueron replicados

por otros autores⁷⁶ sugiriendo la existencia de una posible maduración anormal del sistema serotoninérgico en sujetos autistas, de tal forma que la reducción en la capacidad de síntesis de la serotonina que se observa con la madurez cerebral a partir de los 5 años no se produciría en los autistas.

Es interesante añadir como manipulaciones de la serotonina en animales en desarrollo pueden replicar algunos de los hallazgos descritos por Bauman y Kemper⁷⁷ en las autopsias de los cerebros de sujetos con autismo, lo cual apunta a que, efectivamente, una alteración en la regulación de la síntesis de serotonina durante el desarrollo pudiera jugar un papel clave en la patofisiología del autismo, y sitúa a este neurotransmisor en un papel protagonista dentro de la investigación del autismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams JG, Brayne CE, Higgins JP. Systematic Review of Prevalence Studies of Autism Spectrum Disorders. *Arch Dis Child*. 2005; 0: 200406208; doi:10.1136/adc.2004.062083.
2. Piven J, Gayle J, Chase GA, Fink B, Landa R, Wzorek MM, Folstein SE. A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990 Mar;29(2):177-83.
3. Folstein S, Rutter M.J. Infantile autism: a genetic study of 21 twin pairs. *Child Psychol Psychiatry* 1977;18:297-321.
4. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G, et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989;30:405-16.
5. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
6. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, et al. A case-control family history study of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:877-900.
7. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997;154:185-90.
8. Bolton P, Macdonald H, Pickles A, Rios P, Goode S, Crowson M, Bailey A, Rutter M. A Case-control Family History Study of Autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 1994; Vol35.N05 pp 877-900.
9. Bolton PF, Pickles A, Murphy M, Rutter M. Autism, affective and other psychiatric disorders: patterns of familial aggregation. *Psychol Med* 1998;28:385-95.
10. Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1999;156:557-63.
11. Smalley SL, McCracken J, Tanguay P. Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet* 1995;60:19-26.

12. Hollander E, King A, Delaney K, Smith CJ, Silverman JM. Obsessive-compulsive behaviors in parents of multiplex autism families. *Psychiatry Res* 2003;117:11-6.
13. Wilcox JA, Tsuang MT, Schnurr T, Baida-Fragoso N. Case-control family study of lesser variant traits in autism. *Neuropsychobiology* 2003;47:171-7.
14. Hughes C, Leboyer M, Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med* 1997;27:209-20.
15. Piven J, Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:1011-21.
16. Piven J. The broad autism phenotype: a complementary strategy for molecular genetic studies of autism. *Am J Med Genet* 2001;105:34-5.
17. Landa R, Piven J, Wzorek MM, Gayle JO, Chase GA, Folstein SE. Social language use in parents of autistic individuals. *Psychol Med* 1992;22:245-54.
18. Le Couteur A, Bailey A, Goode S, Pickles A, Robertson S, Gottesman I, et al. A broader phenotype of autism: the clinical spectrum in twins. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:785-801.
19. Ho A, Todd RD, Constantino JN. Brief report: autistic traits in twins vs. non-twins--a preliminary study. *J Autism Dev Disord* 2005;35:129-33.
20. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, et al. Latent class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995;57:717-26.
21. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J, et al. A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet* 1999;65:493-507.
22. Povey S, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994;58:107-27.
23. Korvatska E, Van de Water J, Anders TF, Gershwin ME. Genetic and immunologic considerations in autism. *Neurobiol Dis* 2002;9:107-25.
24. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113:472-86.
25. IMGSAC. A full genome screen for autism with evidence for linkage to a region on chromosome 7q. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium. *Hum Mol Genet* 1998;7:571-8.
26. IMGSAC. A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 2001;69:570-81.
27. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001;2:943-55.
28. Santangelo SL, Tsatsanis K. What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:71-92.
29. Ashley-Koch A, Wolpert CM, Menold MM, Zaeem L, Basu S, Donnelly SL, et al. Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7. *Genomics* 1999;61:227-36.
30. Hong SE, Shugart YY, Huang DT, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000;26:93-6.
31. Persico AM, D'Agruma L, Maiorano N, Totaro A, Militerni R, Bravaccio C, et al. Reelin gene alleles and haplotypes as a factor predisposing to autistic disorder. *Mol Psychiatry* 2001;6:150-9.
32. Folstein SE, Mankoski RE. Chromosome 7q: where autism meets language disorder? *Am J Hum Genet* 2000;67:278-81.
33. TL (1994). Neuroanatomical observations of the brain in autism. In *The Neurobiology of autism*, ed. ML Bauman and TL Kemper, pp 119-45. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
34. IMGSAC. Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 2001;10:973-82.
35. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, et al. Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;68:1514-20.
36. Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM, Cope HA, Ravan SA, Ashley-Koch AA, et al. Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet* 2002;70:1058-1061.
37. Gillberg C. Chromosomal disorder and autism. *J Autism Dev Disord* 1998;28:415-25.
38. Gillberg C, Stenffenburg S, Wahlstrom J. Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:489-94.
39. Cook EH Jr, Courchesne RY, Cox NJ, Lord C, Gonen D, Guter SJ, et al. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorder, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998;62:1077-1083.
40. Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D, Dalpra L, Miozzo M, Micheli R, et al. Relationship between clinical and genetic features in "inverted duplicated chromosome 15" patients. *Pediatr Neurol* 2001;24:111-116.
41. Bolton PF, Dennis NR, Browne CE, Thomas NS, Veltman MW, Thompson RJ, et al. The phenotypic manifestations of interstitial duplications of proximal 15q with special reference to the autistic spectrum disorders. *Am J Med Genet* 2001;105:675-685.
42. Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, Parano E, Pavone P, Geschwind D, et al. A genomewide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001;69:327-40.
43. Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe A, Fellous M, Giros B, et al. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry* 2002;7:302-310.
44. Warren, R.P., Singh, V.K., Averett, R.E., Odell, J.D. Maciulis, A. Burger, R.A., Warren, W.L., Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Molecular Chemistry and Neuropathology*, May-Aug.; 28 (1-3):77,81.1996.
45. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997;2:247-50.
46. Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbell S, Feinsilver T, Fried I, et al. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet* 2001;105:381-386.

47. Kim SJ, Cox N, Courchesne R, Corsello C, Akshoomoff N, Guter S et al. Transmission disequilibrium mapping at the serotonin transporter gene (SLC6A4) region in autistic disorder. *Mol Psychiatry*. 2002;7:278-288.
48. Betancur C, Corbex M, Spieleywoy C, Philippe A, Laplanche JL, Launay JM et al. Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Mol Psychiatry*. 2002;7:67-71.
49. Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D, Cohen RM. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet*. 1997;350:638
50. Leboyer M, Bouvard MP, Launay JM, Recasens C, Plumet MH, Waller-Perotte D, et al. [Opiate hypothesis in infantile autism? Therapeutic trials with naltrexone]. *Encephale*. 1993;19:95-102.
51. Lee M, Martin-Ruiz C, Graham A, Court J, Jaros E, Perry R, et al. Nicotinic receptor abnormalities in the cerebellar cortex in autism. *Brain*. 2002;125:1483-1495.
52. Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, et al. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1058-1066.
53. Carlsson ML. Hypothesis: is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevance of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Transm*. 1998;105:525-535.
54. Hussman JP. Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism. *J Autism Dev Disord*. 2001;31:247-248.
55. Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, Blue ME, Pevsner J. Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology*. 2001;57:1618 -1628.
56. Anderson GM. Genetics of childhood disorders: XLV. Autism, part 4: serotonin in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1513-1516.
57. Chugani DC. Role of altered brain serotonin mechanisms in autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7(suppl 2) :S16 -S17.
58. Chamberlain RS, Herman BH. A novel biochemical model linking dysfunctions in brain melatonin, proopiomelanocortin peptides, and serotonin in autism. *Biol Psychiatry* 1990;28:773-93.
59. Anderson GM, Freedman DX, Cohen DJ, Volkmar FR, Hoder EL, McPhedran P, et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry* 1987;28:885-900.
60. Launay JM, Ferrari P, Haimart M, Bursztejn C, Tabuteau F, Braconnier A, et al. Serotonin metabolism and other biochemical parameters in infantile autism. A controlled study of 22 autistic children. *Neuropsychobiology* 1988;20:1-11.
61. Kuperman S, Beeghly JH, Burns TL, Tsai LY. Serotonin relationships of autistic probands and their first-degree relatives. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985;24:186-90.
62. Cook EH . Autism:review of neurochemical investigacion. *Synapse* 1990;6:292-308
63. Piven J, Tsai GC, Nehme E, Coyle JT, Chase GA, Folstein SE. Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 1991;21:51-9.
64. Cuccaro ML, Wright HH, Abramson RK, Marsteller FA, Valentine J. Whole-blood serotonin and cognitive functioning in autistic individuals and their first-degree relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:94-101.
65. Cook EH Jr, Leventhal BL, Heller W, Metz J, Wainwright M, Freedman DX. Autistic children and their first-degree relatives: relationships between serotonin and norepinephrine levels and intelligence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990;2:268-74.
66. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997;2:247-50.
67. McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, Aghajanian GK, Heninger GR, Price LH. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:993-1000.
68. Cook EH Jr, Rowlett R, Jaselskis C, Leventhal BL. Fluoxetine treatment of children and adults with autistic disorder and mental retardation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:739-45.
69. Gordon CT, State RC, Nelson JE, Hamburger SD, Rapoport JL. A double-blind comparison of clomipramine, desipramine, and placebo in the treatment of autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:441-7.
70. Hanley HG, Stahl SM, Freedman DX. Hyperserotonemia and amine metabolites in autistic and retarded children. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:521-31.
71. Jackman H, Luchins D, Meltzer HY. Platelet serotonin levels in schizophrenia: relationship to race and psychopathology. *Biol Psychiatry* 1983;18:887-902.
72. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997;42:666-9.
73. Thach BT. Morphologic zones of the human fetal lip margin. *Symp Oral Sens Percept* 1973;4:96-117.
74. Santangelo SL, Tsatsanis K. What is known about autism: genes, brain, and behavior. *Am J Pharmacogenomics* 2005;5:71-92
75. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, et al. Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children. *Ann Neurol* 1999;45:287-95.
76. Leboyer M, Philippe A, Bouvard M, Guilloud-Bataille M, Bondoux D, Tabuteau F, et al. Whole blood serotonin and plasma beta-endorphin in autistic probands and their first-degree relatives. *Biol Psychiatry* 1999;45:158-63.
77. Bauman M, Kemper TL. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985;35:866-74.