

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 3(75), p. 174–177.

Phelan–McDermid sindromo klinikinis apibūdinimas

Evelina Marija Blažytė¹
Eglė Preikšaitienė²

Santrauka

Phelan–McDermid sindromas (22q13.3 delecijos sindromas) yra nervų sistemos vystymosi sutrikimas, kurį lemia 22q13.3 chromosominės srities delecija ar patogeniniai variatai *SHANK3* gene. Pagrindiniai sindromo požymiai yra psichomotorinės raidos sutrikimas, intelektinė negalia, autizmo spektro sutrikimai, hipotonija, traukuliai, ryškūs kalbos raidos sutrikimai ir mažosios veido anomalijos. Phelan–McDermid sindromo asociacijos duomenimis, šiuo metu aprašyta maždaug 1300 sindromo atvejų visame pasaulyje, tačiau tikrasis paplitimas nežinomas. Istorškai liga buvo nepakankamai diagnozuojama, nes turėtais diagnostiniais metodais nebuvo galima aptikti sindromą lemiančių mikrolecijų. Diagnostikai pradėjus taikyti molekulinės citogenetikos metodus, atsirado galimybė identifikuoti submikroskopinius chromosomų persitvarkymus ir nustatyti molekulinę ligos diagnozę. Šiame darbe aptariamas antras Lietuvoje diagnozuotas Phelan–McDermid sindromo atvejis. Pacientė – 12 metų mergaitė, gydytojo genetiko konsultuota dėl sunkios intelektinės negalios, silpnumo, stereotipinių rankų judesių, miego sutrikimų, griežimo dantimis, nestabilios eisenos. Atlikus vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos duomenų analizę, *MECP2* geno sekoskaitą ir tyrimus dėl paveldimumų medžiagų apykaitos ligų, diagnozė nebuvo nustatyta. Viso egzomo sekoskaitos tyrimu nustatytas patogeninis variantas *SHANK3* gene, patvirtinantis Phelan–McDermid sindromą. Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga ir aptariama tikslios diagnozės nustatymo svarba paciento priežiūrai ir gydymui, šeimos genetiniam konsultavimui bei gydančiam gydytojui ir visai medikų bendruomenei.

Reikšminiai žodžiai: Phelan–McDermid sindromas, 22q13 delecija, *SHANK3* genas, intelektinė negalia, autizmo spektro sutrikimai, egzomo sekoskaita.

IVADAS

Struktūriniai chromosomų persitvarkymai gali lemti įvairius klinikoje požymius, iš kurių dažniausi – intelektinė negalia ir igimtos raidos anomalijos. PSO duomenimis, intelektinės negalios paplitimas pasaulyje yra 2–3 %, sunkią intelektinę negalią (IQ <20–35) turi 0,3 % pasaulio populiacijos. Manoma, kad genetiniai veiksniai lemia daugiau nei 60 % visų intelektinės negalios atvejų. Dalis jų nustatoma citogenetinėmis ir molekuliniiais genetinėmis metodais, tačiau vidutiniškai 50 % pacientų intelektinės negalios priežastys lieka nežinomos [1, 2].

Tradiciene citogenetine chromosomų analize gali būti nustatomi didesni nei 5–10 Mb chromosomų pakitimai, tačiau dalį intelektinės negalios atvejų lemia mažesni submikroskopiniai persitvarkymai. 1977 m. pradėjus taikyti fluorescencinę *in situ* hibridizaciją (FISH), atsirado galimybė ištirti specifinius chromosomų regionus ir patvirtinti klinikinę diagnozę didesniai skaičiui pacientų [3].

Tikrą klinikinės genetikos perverimą sukėlė 2004 metais pradėtas naudoti vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos (vLGH) metodas. Tyrimas pasižymi didele skiriamąja geba, todėl yra pranašesnis už tradicinę ci-

¹Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas
Vilnius University, Faculty of Medicine

²Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Žmogaus ir medicininės
genetikos katedra
Department of Human and Medical
Genetics, Faculty of Medicine,
Vilnius University
El. paštas: egle.preiksaitiene@santa.lt

togenetinę analizę ir FISH. vLGH metodu tiriant pacientus, kuriems nustatyta intelektinė negalia, padidėjo tikimybė diagnozuoti genetines intelektinės negalios priežastis. Pagrindinis metodo trūkumas tas, kad negalima nustatyti subalansuotų chromosomų persitvarkymų, kurie sudaro iki 1 % intelektinės negalios priežasčių [4, 5].

Vienas iš naujausių tyrimo metodų – viso egzomo sekoskaita. Egzomas – tai koduojančioji genomo dalis, kuri sudaro apie 1 % genomo. Metodas yra tikslus, ekonomiškai ir efektyvus, kai ligos genetinių priežasčių nepavyksta nustatyti tradiciniais tyrimo metodais [4].

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Dvylikos metų mergaitė konsultuota dėl sunkios intelektinės negalios, silpnumo, mieguistumo epizodų. Probandė gimusi iš penkto nėštumo, kurio pirmąjį mėnesį mamai buvo gresiantis nėštumo nutrūkimas, nustatytas vaisiaus augimo atsilikimas, vėliau – oligohidramnionas. Probandė gimė 42-ą gestacijos savaitę natūraliais gimdymo takais, 4075 g svorio, 52 cm ūgio. Pagal Apgar skalę įvertinta 9 balais. Kūdikystėje mergaitė buvo dirgli. Ankstyvoji psichomotorinė raida buvo artima normai – mergaitė pradėjo sėdėti nuo 7–8 mėn., vaikščioti nuo 14 mėn., tarti pirmus žodžius 7–8 mėn. amžiaus. Nuo 1,5 metų amžiaus žodynas ėmė nykti, probandė nebėtarė mokėtų žodžių, išryškėjo griežimas dantimis, elgesio ypatumai, nebevykdė paliepiamų. 2,5 metų amžiaus atliktas galvos smegenų KT tyrimas – pastebėti platoki smegenų skilveliai (dešinysis kiek platesnis); EEG reikšmingų epilepsinių ar kitokio pobūdžio pataloginių pakitimų nerasta. Probandei diagnozuotas specifinis mišrus raidos sutrikimas, vaikystės autizmas. Nuo 3 metų amžiaus atsirado stereotipiniai rankų judesiai, neramus miegas, hiperaktyvumo, agresyvumo epizodai, silpnėjęs eisenos. Klausos ir regos patologija nenustatyta. Aštuonerių metų amžiuje išryškėjo kvėpavimo sutrikimas, hiperventiliacija, svaigimas. Pakartotinai atlikta EEG dėl įtariamos epilepsijos, smegenų MRT tyrimas. Diagnozuota sunki intelektinė negalia, kitokia epilepsija. Pastaraisiais metais progresuoja kvėpavimo sulaikymo, silpnumo, mieguistumo epizodai, maitinimo sunkumai, nepakankamas kūno masės augimas.

Gydytojo genetiko apžiūros metu 12 metų mergaitės ūgis 148 cm (25 %), svoris 32 kg (3–10 %), svo-

rio/ūgio priklausomybė 10 %, galvos apimtis 52 cm (3–10 %). Fenotipo ypatumai: krūtinės ląstos deformacija, vėluojantis lytinis brendimas, iškritę ne visi pieniniai dantys. Veido mažųjų anomalijų neaptikta (pav.). Mergaitė griežia dantimis, sulaiko kvėpavimą, matomi stereotipiniai rankų judesiai, nestabili eisenos.

REZULTATAI

Pacientei etapais atlikti tyrimai dėl chromosominės patologijos, Retto, Angelmano sindromų ir paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų. Nustatytas normalus moteriškas kariotipas 46, XX. Siekiant įvertinti mažesnius struktūrinius chromosomų pokyčius, atliktas vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos (vLGH) 180K mikrolustu tyrimas – pakitimų nerasta. Molekuliniiais genetinėmis tyrimo metodais ištyrus *MECP2* geno koduojančiąją seką, patogeninių variantų, lemiančių Rett sindromą arba nesindrominę intelektinę negalią, nenustatyta. Diferencijuojant su Angelmano sindromu, probandei atlikta dauginė liguojamų zondu amplifikacija 15q11-13 sričiai, nustatytas normalus metilinizimas. Biocheminių genetinių tyrimų dėl paveldimųjų medžiagų apykaitos ligų (kiekybinis aminorūgščių tyrimas, organinių rūgščių tyrimas) rezultatai – be pataloginių pokyčių. Viso egzomo sekoskaitos rezultatas: *SHANK3* geno patogeninis variantas c.4062_4063delTG (p.(Val1356GlyfsTer3)) heterozigotinės būklės, *de novo*.

APTARIMAS

Pacientei atlikus viso egzomo sekoskaitos tyrimą nustatyta dviejų nukleotidų delecija, lemianti rėmelio poslinkį, c.4062_4063delTG (p.(Val1356GlyfsTer3)). Dėl prarastų 4062 ir 4063 (TG) azoto bazių netenkama nukleorūgšties valino *SHANK3* gene, formuojasi priešlaikinis baigmės kodonas už 3 aminorūgščių. Šis rėmelio poslinkio patogeninis variantas lemia Phelan–McDermid sindromą. Kol kas analogiškas patogeninis variantas nėra aprašytas duomenų bazėse ir mokslinėje literatūroje.

22q13.3 delecijos sindromas, dar žinomas Phelan–McDermid sindromu vardu (OMIM#606232), yra nulemtas įvairaus dydžio 22-os chromosomos ilgojo peties terminalinės dalies delecijų. Liga gali lemti delecijos, translokacijos, žiedinės chromosomos susiformavimas ir kiti retesni struktūriniai chromosomų pakitimai [6].



Pav. Dvylikos metų mergaitės veido nuotrauka

Fig. Frontal view of a patient at age of 12 years

Phelan–McDermid sindromo asociacijos duomenimis, iki šiol pasaulyje nustatyta apie 1300 ligos atvejų. Tikrasis ligos dažnis šiuo metu nežinomas. Atlikus tyrimą, kuriame dalyvavo 11 000 pacientų, turinčių intelektinę negalią, delecija 22 chromosomos terminalinėje dalyje buvo antra pagal dažnį intelektinės negalios priežastis (0,2 % tirtų asmenų) po pakitimų 1 chromosomos terminalinėje dalyje [7]. Tai leidžia daryti prielaidą, jog paplitimas yra gerokai didesnis, nei buvo manoma iki šiol.

Istoriškai šis sindromas buvo nepakankamai diagnozuojamas dėl kelių priežasčių. Pirmoji – sindromas pasireiškia subtiliais klinikiniais simptomais ir fenotipiniais požymiais, kurie nėra lengvai atpažįstami. Antroji – anksčiau turėtais tyrimo metodais nebuvo galima diagnozuoti nedidelių pakitimų, kurie sukelia sindromą [8]. Klinikinėje praktikoje pradėjus taikyti modernius molekulinio kariotipavimo metodus, daliai pacientų, turinčių idiopatinę intelektinę negalią, nustatytos delecijos 22q13.3 srityje, patvirtinančios Phelan–McDermid sindromo diagnozę.

Vienas iš genų, esančių sindromą lemiančios delecijos srityje, yra *SHANK3*, kuris, manoma, yra atsakingas už ligos pasireiškimą. *SHANK3* genas koduoja struktūrinį baltymą, randamą postsinapsinėje membranoje. Šis baltymas veikia sujungdamas jonų kanalus ir receptorius postsinapsinėje membranoje ir perduodamas signalą į ląstelės citoskeletą. Geno haplonepakankamumas taip pat gali susilpninti dendritinių ataugų formavimąsi ir sukelti sinapsių funkcijos sutrikimus. Pakitus signalo perdavimui pasireiškia pagrindiniai sindromui būdingi neurologiniai požymiai. Manoma, kad *SHANK3* geno raiška ypač aktyvi galvos smegenų žievėje, hipokampe bei

smegenėlėse [8–10]. Tyrimai rodo, kad dėl delecijos ar patogeninio varianto sutrikdyta *SHANK3* geno raiška lemia mažiausiai 0,5 % autizmo spektro sutrikimų ir iki 2 % vidutinės ar sunkios intelektualinės negalios atvejų [11].

Pagrindiniai sindromo požymiai: hipotonija, psichomotorinės raidos atsilikimas, kalbos vystymosi sutrikimai (ypač pasunkėjusi ekspresyvosios kalbos raida), autizmo spektro sutrikimai (sutrikusi komunikacija, sunkesnis akių kontaktas, nerimas), vidutinė ar sunki intelektualinė negalia, mažosios anomalijos, normalus augimas. Paprastai pasireiškia nors viena mažoji anomalija, tačiau nė viena nėra specifinė. Dažniausiai būdinga santykinai didelės plauštos ir pėdos, ilgos blakstienos, platūs antakiai, smailūs atsikišęs smakras, displastiškos ausys, storos lūpos, pilni žandai, hipoplastiški ar displastiški nagai, dolichocefalija [8, 12].

Pastebėta, kad turintiems Phelan–McDermid sindromą asmenims neretai būna inkstų anomalijų, traukulių, dažnesnės virškinimo sistemos ligos, pasikartojančios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Smegenų magnetinio rezonanso tyrimai parodė didesnę nei bendroje populiacijoje arachnoidinių cistų, ventrikulomegalijos, demielinizacijos ir morfologinių *corpus callosum* pakitimų paplitimą [8, 13–15].

Nors jau žinomi dažniausiai pasitaikantys fenotipiniai požymiai, nė vienas nėra specifinis ir ligos diagnozė patvirtinama tik atliekant genetinius tyrimus. Pagrindiniai šiuo metu naudojami diagnostikai metodai – FISH ir vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos (vLGH) metodas. Labai mažos intrageninės delecijos ir vieno nukleotido patogeniniai variantai šiais būdais nenustatomi, todėl panaudojama *SHANK3* geno sekoskaita arba viso egzomo sekos nustatymo metodai [16].

Diferencinė diagnostika apima sindromus, kuriems būdinga hipotonija, raidos sutrikimas, kalbos raidos atsilikimas, autizmo spektro sutrikimai.

Dažniausiai diferencijuojama su Angelmano sindromu, velokardiofacialiniu sindromu, lūžios X chromosomos sindromu, Praderio–Willi'o sindromu, Williamso sindromu, FG sindromu, Sotos sindromu ir kitais [8, 9].

Tiksli diagnozė naudinga tiek ligoniui ir jo šeimai, tiek gydančiam gydytojui ir visai medikų bendruomenei. Nustačius Phelan–McDermid sindromą pagerinama paciento sveikatos priežiūra. Pacientui rekomenduojama kineziterapija, ergoterapija, adaptyvus sportas, siekiant sustiprinti raumenis. Skiriama elgesio terapija, darbas su logopedu, naudojamos pagalbinės priemonės, padedančios bendrauti. Taip pat įvertinami rizikos sirgti dažniausiai pasitaikančiomis gretutinėmis ligomis veiksniai, vykdoma nuolatinė paciento stebėseną ir laiku skiriamas reikiamas gydymas [16].

Šeimai suteikiama reikalinga informacija apie ligą, jos prognozę, specialiuosius vaiko poreikius. Svarbu, kad atlikus genetinius tyrimus tėvams galima pateikti pasikartojimo kito nėštumo metu riziką, atlikti vaisiaus prenatalinius tyrimus. 22q13 delecija gali būti diagnozuojama atliekant choriono gaurelių biopsiją, vaisiaus vandenų tyrimą. Taip pat šeima gali gauti moralinę paramą iš organizacijos, vienijančios šiuo sindromu sergančius pacientus.

Gydančiam gydytojui tiksli diagnozė leidžia planuoti tolesnį ištyrimą, skirti reikalingą gydymą, domėtis nuolat mokslinėje literatūroje pasirodančia nauja informacija apie sindromą. Medikų bendruomenė gali mokytis ir kaupti patirtį, nagrinėdama šios vis dar retos patologijos aprašymus. Turėdami geresnį supratimą apie galimus požymius, įvairių specialybių gydytojai gali įtarti ligą ir tikslingai siųsti pacientą genetiniam ištyrimui.

Pastaraisiais metais pasaulyje pradedami pirmieji sindromo gydymo

tyrimai. Nors liga neišgydoma, šiuo metu ieškoma galimybių, kaip palengvinti pagrindinius jos simptomus. Vis aiškiau suprantant sindromo patologinės fiziologijos mechanizmus, viliamasi, kad pavyks sukurti biologiškai pagrįstą ir ligą modifikuojantį gydymą. Šiuo metu tiriamos intranazalinio insulino [17, 18], nuo dozės priklausomo risperidono [19] bei insulino augimo faktoriaus (IGF-1) [20–22] vartojimo galimybės. Nors tyrimai teikia daug vilčių, dėl mažo pacientų skaičiaus sunku atlikti didesnius ir patikimesnius klinikinius tyrimus, todėl negalima įrodyti, kad šie metodai yra statistiškai patikimai veiksmingi.

IŠVADOS

Aptariama antroji Lietuvoje Phelan–McDermid sindromą turinti pacientė, kuriai diagnozė nustatyta panaudojus modernų genetinį tyrimo metodą – viso egzomo sekoskaitą. Požymių nespecifiškumas kelia daug sunkumų atpažįstant sindromą. Atkreipiamas dėmesys, kad pacientams, turintiems hipotoniją, psichomotorinės bei kalbos raidos sutrikimą ar intelektualinę negalią, mažųjų veido anomalijų bei autizmo spektro sutrikimų, galima įtarti Phelan–McDermid sindromą ir atlikti genetinius tyrimus molekulinei diagnozei nustatyti. Iki šiol pagrindiniai gydymo metodai apsiribojo elgesio, fizine ir kalbos terapija. Aiškejant ligą sukeliantiems mechanizms, bandoma rasti simptominio gydymo būdų. Tolesni tyrimai bei surinktos informacijos apibendrinimas yra labai svarbūs ir teikiantys vilčių, kad ateityje Phelan–McDermid sindromu sergantiems pacientams bus galima suteikti kokybišką gydymą. ♦

Gauta: 2017 05 16
Priimta spaudai: 2017 09 25

Summary

CLINICAL CHARACTERIZATION OF PHELAN–MCDERMID SYNDROME

Evelina Marija Blažytė,
Eglė Preikšaitienė

Phelan–McDermid syndrome or 22q13.3 deletion syndrome is a neurodevelopmental disorder caused by deletion of chromosome 22q13.3 or pathogenic variant in *SHANK3* gene. Phelan–McDermid syndrome is characterized by global developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorder, hypotonia, seizures, severely delayed or absent

speech, and minor facial anomalies. To date, about 1300 individuals with Phelan–McDermid syndrome are reported worldwide according to Phelan–McDermid Syndrome Foundation. It is believed that the prevalence is considerably greater. This condition has long been under-diagnosed due to difficulty in detecting microdeletions by available methods, therefore, the prevalence is unknown. Recent microarray techniques enabled to identify previously undetectable microdeletions responsible for the syndrome. We report a 12 year old girl presenting with severe intellectual disability, stereotypic hand movements, disturbed sleep, episodes of hyperactivity, unsteady gait, teeth grinding, hyperpnoea, and delayed puberty. Genetic tests showed no evi-

dence of chromosomal anomaly, monogenic disease or inherited metabolic disorder. Whole exome sequencing revealed a pathogenic variant in *SHANK3* gene, confirming diagnosis of Phelan–McDermid syndrome. Genetic testing and determination of molecular diagnosis influences patient's treatment, management and prevention of comorbid diseases. Finally, family is given information about prognosis, recurrence risk and possibility for prenatal diagnosis.

Keywords: Phelan–McDermid syndrome, 22q13 deletion, *SHANK3* gene, intellectual disability, autism, whole exome sequencing.

LITERATŪRA

- Bernardini L, Alesi V, Loddo S, Novelli A, Bottillo I, Battaglia A, et al. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 178–85.
- Preikšaitienė E, Kučinskas V. Molekulinės citogenetikos kliniškinis pritaikymas nustatant protinio atsilikimo etiologiją. *Laboratorinė medicina* 2010; 3(47): 132–6.
- Visser LE, de Vries BB, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from CNV to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet* 2010; 47(5): 289–97.
- Kasnauskienė J. Viso žmogaus genomų analizės metodai. Vilnius, 2014.
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* 2010; 42(1): 30–5.
- Phelan MC, Stapleton GA, Rogers RC. Deletion 22q13 syndrome (Phelan-McDermid syndrome). In: Cassidy S, Allanson JE, eds. *Management of genetic syndromes*. 2nd ed. Wiley-Liss, Inc, 2005; 171–81.
- Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, et al. Subtelomere FISH analysis of 11688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet* 2006; 43: 478–89.
- Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 deletion syndrome (Phelan-McDermid syndrome). *Mol Syndromol* 2012; 2(3–5): 186–201.
- Phelan MC. Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 14. DOI: 10.1186/1750-1172-3-14.
- Wilson HL, Wong AAC, Shaw SR, Tse W-Y, Stapleton GA, Phelan MC, et al. Molecular characterization of the 22q13 deletion syndrome supports the role of haploinsufficiency of SHANK3/PROSAP2 in the major neurological symptoms. *J Med Genet* 2003; 40: 575–84.
- Leblond CS, Nava C, Polge A, Gauthier J, Huguet G, Lumbroso S, et al. Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004580.
- Kolevzon A, Angarita B, Bush L, Wang AT, Frank Y, Yang A, et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *J Neurodev Disord* 2014; 6(1): 39.
- Phelan MC, Rogers RC, Saul RA, Stapleton GA, Sweet K, McDermid H, et al. 22q13 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 101: 91–9.
- Dhar SU, Del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, et al. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 573–81.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Mol Autism* 2013; 4: 18.
- Phelan K, Betancur C. Clinical utility gene card for: deletion 22q13 syndrome. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(4). DOI: 10.1038/ejhg.2010.193.
- Zwanenburg RJ, Bocca G, Ruiter SAJ, Dillingh JH, Flapper B CT, Heuvel E, et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Human Genetics* 2016; 24: 1696–701.
- Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet* 2009; 46: 217–22.
- Pasini A, D'Agati E, Casarelli L, Curatolo P. Dose-dependent effect of risperidone treatment in a case of 22q13.3 deletion syndrome. *Brain Dev* 2010; 32: 425–27.
- Uchino S, Waga C. Novel therapeutic approach for autism spectrum disorder: focus on SHANK3. *Current Neuropharmacology* 2015; 13: 786–92.
- Pini G, Scusa MF, Congiu L, Benincasa A, Morescalchi P, Bottiglioni I, et al. IGF1 as apotential treatment for Rett syndrome: Safety assessment in six Rett patients. *Autism Res Treat* 2012; 2012: 679801. DOI: 10.1155/2012/679801.
- Bozdagi O, Tavassoli T, Buxbaum JD. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in mouse model of autism and developmental delay. *Mol Autism* 2013; 4(1): 9. DOI: 10.1186/2040-2392-4-9.