



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CAMPUS PARANAÍBA-MS

RELATÓRIO FINAL PARA ATIVIDADE ORIENTADA

Paranaíba-MS

2025

1. Introdução

As neurexinas são moléculas de adesão sináptica que têm papel essencial na formação, organização e manutenção das conexões neuronais (Anderson et al., 2015). O gene *NRXN1* é responsável por produzir diversas isoformas através de promotores independentes e extensos processos de splicing alternativo (Ullrich et al., 1995; Tabuchi & Südhof, 2002).

Mudanças estruturais nesse gene são relatadas em condições do neurodesenvolvimento e em transtornos psiquiátricos, reforçando seu papel como um importante gene de suscetibilidade clínica. Estudos mostram que microdeleções heterozigóticas de *NRXN1* estão associadas a manifestações como transtorno do espectro autista, TDAH, deficiência intelectual, epilepsia, esquizofrenia e transtorno bipolar (Ching et al., 2010; Kirov et al., 2009; Bena et al., 2013). Além disso, algumas deleções podem ser encontradas em indivíduos assintomáticos, o que sugere penetrância reduzida e expressividade variável (Dabell et al., 2013).

Os estudos também indicam que diferentes mecanismos podem influenciar nas manifestações clínicas relacionadas às deleções de *NRXN1*. Hipóteses como a interação com outros fatores genéticos ou epigenéticos têm sido propostas para explicar por que alguns indivíduos apresentam fenótipos mais graves enquanto outros menos graves (Centanni et al., 2015). Essa variabilidade aparece tanto em deleções de 1 alelo quanto em 2 alelos. Deleções heterozigóticas são frequentemente associadas a atraso global, alterações comportamentais e epilepsia (Aksu Uzunhan & Ayaz, 2022), enquanto deleções bialélicas tendem a resultar em quadros mais severos, incluindo hipotonia, ausência de fala, deficiência intelectual profunda, estereotipias motoras e distúrbios do sono ou do ciclo vigília-sono, como observado na síndrome Pitt-Hopkins-like 2 (Zweier et al., 2009).

A relevância clínica de *NRXN1* também é reforçada por estudos que demonstram sua participação em transtornos psiquiátricos, como a esquizofrenia. Deleções envolvendo esse gene têm sido identificadas com maior frequência em indivíduos diagnosticados com esse

transtorno, indicando que alterações em *NRXN1* podem prejudicar a função sináptica e contribuir para sintomas neuropsiquiátricos (Kirov et al., 2009). Dessa forma, esta revisão sistemática busca caracterizar os fenótipos descritos em indivíduos com deleções de *NRXN1*, organizando evidências clínicas e contribuindo para a compreensão dos impactos dessas alterações no neurodesenvolvimento.

2. Método

O trabalho é uma revisão sistemática no modelo PRISMA, com o objetivo de identificar os fenótipos descritos em indivíduos portadores de deleções envolvendo um ou dois alelos do gene *NRXN1*. As etapas do processo foram realizadas de forma independente por mim e pela professora orientadora, para garantir confiabilidade dos procedimentos. Depois de realizar as etapas individuais, os resultados foram comparados para verificar a concordância entre os resultados.

As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed, Science Direct e Web of Science, com publicações disponíveis até o ano de 2025. O gerenciamento e a organização das referências foram realizados no software Zotero. A pergunta de pesquisa foi: “Qual o fenótipo apresentado por pacientes com deleções envolvendo um e dois alelos do gene *NRXN1*? ”

Os critérios de inclusão foram: artigos originais, estudos caso-controle, coortes e relatos de caso que apresentassem descrições clínicas de natureza física, comportamental ou psicológica, envolvendo seres humanos, publicados em inglês. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, estudos conduzidos exclusivamente em modelos não humanos, estudos sem descrição clínica, pesquisas realizadas em células humanas e artigos publicados em idiomas diferentes do inglês.

As buscas foram conduzidas utilizando unitermos específicos para cada tipo de deleção investigada. Para deleções de 1 alelo, foram empregados os termos: (*NRXN1*) AND

(deletion) AND (heterozygous OR hemizygous) e para deleções em 2 alelos foi usado: (NRXN1) AND (deletion) AND (biallelic OR homozygous OR compound heterozygous).

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Primeiramente, foi realizada a leitura dos resumos para a eliminação dos textos conforme os critérios de exclusão. Em seguida, foi feita uma segunda filtragem com a leitura integral dos textos como potencial de inclusão. Os artigos foram agrupados em uma tabela onde foram classificados se seriam incluídos ou excluídos e uma justificativa com base nos critérios estabelecidos. Após a avaliação individual, os resultados foram comparados para verificar o nível de concordância e resolver eventuais divergências.

Ao final, 65 artigos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão para compor a presente revisão.

3. Resultados

Através da análise dos textos foi possível identificar diferentes apresentações clínicas associadas às deleções envolvendo o gene NRXN1, abrangendo tanto perdas em 1 alelo quanto em 2 alelos, além de estudos que não respondiam a pergunta de pesquisa.

Nos estudos que descreveram deleções em 1 alelo, foi possível observar um padrão marcado por alterações no neurodesenvolvimento. Diversos textos relataram atraso global do desenvolvimento, incluindo atraso motor, dificuldades na aquisição de marcos iniciais e hipotonia em alguns indivíduos (Al Shehhi et al., 2019; Alfieri et al., 2020). Em alguns casos, houve também descrição de regressão linguística após desenvolvimento inicial típico (Cameli et al., 2021)

Os estudos também mostraram a presença de TEA ou traços similares em diversos indivíduos. Alguns apresentaram quadros mais complexos de TEA, enquanto outros demonstraram dificuldades de interação social ou restrição de comportamentos que sugerem comprometimento dentro do espectro (Camacho-Garcia et al., 2012; Leblond et al., 2019).

Outro achado foi a ocorrência de epilepsia, descrita como crises generalizadas, epilepsia generalizada idiopática e episódios de ausências na infância (Møller et al., 2013; Angione et al., 2019).

Além disso, houve relato de elementos como macrocefalia, microcefalia, alterações estruturais cerebrais e dismorfismos discretos (Holmquist, 2015). Alguns estudos identificaram indivíduos assintomáticos portadores da mesma deleção encontrada nos casos afetados, o que pode indicar penetrância reduzida em determinadas variantes (Al Shehhi et al., 2019; Cosemans et al., 2020).

Já os textos que descrevem deleções em 2 alelos apresentaram um padrão fenotípico mais grave e consistente. Foi observada deficiência intelectual severa ou profunda, frequentemente acompanhada de ausência de linguagem e prejuízo do desenvolvimento motor (Zweier et al., 2009; Duong et al., 2012).

A epilepsia com início precoce também apareceu em indivíduos com perdas em 2 alelos, sendo descrita como espasmos infantis, encefalopatia epiléptica e crises refratárias (Aksu Uzunhan & Ayaz, 2022; Harrison et al., 2011). Também foram relatados quadros comportamentais similares de TEA, caracterizados por estereotipias, ausência de comunicação funcional e prejuízos significativos de interação social (Imitola et al., 2014; Zweier et al., 2009). Além dessas manifestações, alguns estudos apontaram dificuldades alimentares, microcefalia, alterações gastrointestinais, distúrbios respiratórios e falência de crescimento (Holmquist, 2015; Utine et al., 2014).

Por fim, alguns dos estudos analisados descreveu apenas variantes que não apresentavam deleção em NRXN1 (Coci et al., 2022; Jenkins et al., 2014; Kattimani & Veerappa, 2018). Em outros trabalhos, o gene apareceu apenas em listas, sem descrição clínica.

4. Discussão

Os resultados encontrados mostram que as deleções em 1 alelo de NRXN1 estão associadas a manifestações no neurodesenvolvimento. Atraso global, dificuldades motoras, comprometimento de fala e linguagem e, em vários casos, características compatíveis com o TEA, apareceram com mais frequência (Al Shehhi et al., 2019; Alfieri et al., 2020; Camacho-Garcia et al., 2012). Episódios epilépticos, incluindo crises generalizadas e ausências, também foram descritos em parte dos indivíduos portadores de deleções heterozigóticas (Møller et al., 2013; Angione et al., 2019).

Também é possível destacar alterações estruturais cerebrais, dismorfismos leves, ansiedade, dificuldades sensoriais e, em alguns casos, regressão de habilidades previamente adquiridas (Agha et al., 2015; Cameli et al., 2021). Isso mostra que, mesmo que a perda de um único alelo de NRXN1 esteja associada a distúrbios do neurodesenvolvimento, a apresentação clínica tende a ser heterogênea. Em alguns estudos, a deleção foi identificada em indivíduos diagnosticados com autismo sem deficiência intelectual ou em coortes, sem fornecimento de fenótipo detalhado (Leblond et al., 2019; Brandler et al., 2016), o que contribui para reforçar a variabilidade observada nos quadros de um alelo.

Já as deleções em 2 alelos apresentaram um padrão mais grave, como deficiência intelectual severa ou profunda, atraso global significativo, hipotonia, ausência de linguagem funcional e prejuízos motores importantes (Zweier et al., 2009; Duong et al., 2012). Quadros de epilepsia de início precoce, incluindo crises refratárias e espasmos infantis, foram destacados nesses casos (Aksu Uzunhan & Ayaz, 2022; Harrison et al., 2011). Também foram descritos distúrbios gastrointestinais, dificuldades alimentares, problemas respiratórios, microcefalia, estereotipias e alterações do sono, evidenciando um comprometimento multisistêmico (Imitola et al., 2014; Holmquist, 2015; Utine et al., 2014).

Com isso, é possível observar que a gravidade do fenótipo está diretamente relacionada ao número de alelos afetados, enquanto deleções de 1 alelo produzem um

espectro mais amplo e variável, as de 2 alelos resultam em um quadro clínico severo e consistente, destacando o papel fundamental de NRXN1 no neurodesenvolvimento.

5. Conclusão

Foi possível notar que as deleções envolvendo o gene NRXN1 resultam em um espectro com bastantes variáveis, com uma gravidade que varia de acordo com o número de alelos afetados. As deleções de apenas um alelo são associadas principalmente a manifestações do neurodesenvolvimento, como atraso global, dificuldades motoras, comprometimento de fala e linguagem, traços do espectro autista e epilepsia. Por mais que os resultados aparecem com bastante frequência, as variações entre os casos e a presença de indivíduos assintomáticos mostra que há penetrância reduzida e expressividade do genótipo. Esses resultados também mostram que nem todos os portadores de deleção apresentam o mesmo padrão de fenótipo.

Por outro lado, as deleções de dois alelos de NRXN1 apresentaram um padrão mais grave e consistente, incluindo deficiência intelectual severa ou profunda, hipotonía, ausência de linguagem, atraso motor e epilepsia de início precoce. Além dessas manifestações, alguns estudos também descreveram alterações comportamentais associadas a TEA, dificuldades alimentares, distúrbios gastrointestinais, microcefalia, estereotipias e problemas respiratórios. A comparação entre os dois grupos reforça que a perda completa da função do gene está relacionada a quadros neurológicos mais severos.

Por fim, os achados ajudam na adição de conhecimento sobre os diferentes perfis clínicos associados às deleções de NRXN1, oferecendo maior clareza na compreensão e no manejo dessas condições genéticas.

6. Referências

Agha, Z., Iqbal, Z., Kleefstra, T., Zweier, C., Pfundt, R., Qamar, R., Van Bokhoven, H., & Willemsen, M. H. (2015). A *de novo* microdeletion in *NRXN1* in a Dutch patient with mild intellectual disability, microcephaly and gonadal dysgenesis. *Genetics Research*, 97, e19. <https://doi.org/10.1017/S001667231500021X>

Aksu Uzunhan, T., & Ayaz, A. (2022). Homozygous exonic and intragenic NRXN1 deletion presenting as either West syndrome or autism spectrum disorder in two siblings. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 214, 107141. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107141>

Al Shehhi, M., Forman, E. B., Fitzgerald, J. E., McInerney, V., Krawczyk, J., Shen, S., Betts, D. R., Ardle, L. M., Gorman, K. M., King, M. D., Green, A., Gallagher, L., & Lynch, S. A. (2019). NRXN1 deletion syndrome; phenotypic and penetrance data from 34 families. *European Journal of Medical Genetics*, 62(3), 204–209.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.07.015>

Alfieri, P., Scibelli, F., Sinibaldi, L., Valeri, G., Caciolo, C., Novello, R. L., Novelli, A., Digilio, M. C., Tartaglia, M., & Vicari, S. (2020). Further insight into the neurobehavioral pattern of children carrying the 2p16.3 heterozygous deletion involving *NRXN1* : Report of five new cases. *Genes, Brain and Behavior*, 19(7), e12687. <https://doi.org/10.1111/gbb.12687>

Anderson, G.R., Aoto, J., Tabuchi, K., Foldy, C., Covy, J., Yee, A.X., et al., 2015. Betaneurexins control neural circuits by regulating synaptic endocannabinoid signaling. *Cell* 162 (3), 593–606.

Angione, K., Eschbach, K., Smith, G., Joshi, C., & Demarest, S. (2019). Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Research*, 150, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.01.008>

Brandler, W. M., Antaki, D., Gujral, M., Noor, A., Rosario, G., Chapman, T. R., Barrera, D. J., Lin, G. N., Malhotra, D., Watts, A. C., Wong, L. C., Estabillo, J. A., Gadomski, T. E., Hong, O., Fajardo, K. V. F., Bhandari, A., Owen, R., Baughn, M., Yuan, J., ... Sebat, J. (2016). Frequency and Complexity of De Novo Structural Mutation in Autism. *The American Journal of Human Genetics*, 98(4), 667–679.
<https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.02.018>

Bena, F., Bruno, D. L., Eriksson, M., van Ravenswaaij-Arts, C., Stark, Z., Dijkhuizen, T., ... & Schoumans, J. (2013). Molecular and clinical characterization of 25 individuals with exonic deletions of NRXN1 and comprehensive review of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 162(4), 388-403.

Camacho-Garcia, R. J., Planelles, M. I., Margalef, M., Pecero, M. L., Martinez-Leal, R., Aguilera, F., Vilella, E., Martinez-Mir, A., & Scholl, F. G. (2012). Mutations affecting synaptic levels of neurexin-1 β in autism and mental retardation. *Neurobiology of Disease*, 47(1), 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.031>

Cameli, C., Viggiano, M., Rochat, M. J., Maresca, A., Caporali, L., Fiorini, C., Palombo, F., Magini, P., Duardo, R. C., Ceroni, F., Scaduto, M. C., Posar, A., Seri, M., Carelli, V., Visconti, P., Bacchelli, E., & Maestrini, E. (2021). An increased burden of rare exonic variants in *NRXN1* microdeletion carriers is likely to enhance the penetrance for autism spectrum disorder. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 25(5), 2459–2470. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16161>

Centanni, T. M., Green, J. R., Iuzzini-Seigel, J., Bartlett, C. W., & Hogan, T. P. (2015). Evidence for the multiple hits genetic theory for inherited language impairment: A case study. *Frontiers in Genetics*, 6, 272.

Ching, M. S., Shen, Y., Tan, W. H., Jeste, S. S., Morrow, E. M., Chen, X., ... & Children's Hospital Boston Genotype Phenotype Study Group. (2010). Deletions of NRXN1 (neurexin-1) predispose to a wide spectrum of developmental disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(4), 937-947.

Coci, E. G., Galesi, O., Morgan, T., Giglio, S., Ostergaard, E., & Elia, M. (2022). Heterozygous Deletion of Long Noncoding RNA AK127244 Is a Susceptibility Factor for Neurodevelopmental Delay. *Cytogenetic and Genome Research*, 162(7), 365–371. <https://doi.org/10.1159/000528468>

Cosemans, N., Vandenhove, L., Vogels, A., Devriendt, K., Van Esch, H., Van Buggenhout, G., Olivié, H., De Ravel, T., Ortibus, E., Legius, E., Aerssens, P., Breckpot, J., R. Vermeesch, J., Shen, S., Fitzgerald, J., Gallagher, L., & Peeters, H. (2020). The clinical relevance of intragenic NRXN1 deletions. *Journal of Medical Genetics*, 57(5), 347–355. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106448>

Dabell, M. P., Rosenfeld, J. A., Bader, P., Escobar, L. F., El-Khechen, D., Vallee, S. E., ... & Shaffer, L. G. (2013). Investigation of NRXN1 deletions: clinical and molecular characterization. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161(4), 717-731.

Duong, L., Klitten, L. L., Møller, R. S., Ingason, A., Jakobsen, K. D., Skjødt, C., Didriksen, M., Hjalgrim, H., Werge, T., & Tommerup, N. (2012). Mutations in NRXN1 in a family multiply affected with brain disorders: NRXN1 mutations and brain disorders. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(3), 354–358. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32036>

Elliott, A. M., Adam, S., Du Souich, C., Lehman, A., Nelson, T. N., Van Karnebeek, C., Alderman, E., Armstrong, L., Aubertin, G., Blood, K., Boelman, C., Boerkoele, C., Bretherick, K., Brown, L., Chijiwa, C., Clarke, L., Couse, M., Creighton, S.,

- Watts-Dickens, A., ... Friedman, J. M. (2022). Genome-wide sequencing and the clinical diagnosis of genetic disease: The CAUSES study. *Human Genetics and Genomics Advances*, 3(3), 100108. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2022.100108>
- Harrison, V., Connell, L., Hayesmoore, J., McParland, J., Pike, M. G., & Blair, E. (2011). Compound heterozygous deletion of *NRXN1* causing severe developmental delay with early onset epilepsy in two sisters. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(11), 2826–2831. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.34255>
- Holmquist, P. (2015). A boy with dysmorphic features, intellectual disability, and biallelic homozygous deletion in *NRXN1*. *Clinical Dysmorphology*, 24(2), 75–78. <https://doi.org/10.1097/MCD.0000000000000070>
- Hu, Z., Xiao, X., Zhang, Z., & Li, M. (2019). Genetic insights and neurobiological implications from *NRXN1* in neuropsychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 24(10), 1400-1414. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0438-9>
- Imitola, J., Walleigh, D., Anderson, C. E., Jethva, R., Carvalho, K. S., Legido, A., & Khurana, D. S. (2014). Fraternal Twins With Autism, Severe Cognitive Deficit, and Epilepsy: Diagnostic Role of Chromosomal Microarray Analysis. *Seminars in Pediatric Neurology*, 21(2), 167–171. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.04.027>
- Jenkins, A., Apud, J. A., Zhang, F., Decot, H., Weinberger, D. R., & Law, A. J. (2014). Identification of Candidate Single-Nucleotide Polymorphisms in *NRXN1* Related to Antipsychotic Treatment Response in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2170–2178. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.65>
- Kattimani, Y., & Veerappa, A. M. (2018). Dysregulation of *NRXN1* by mutant MIR8485 leads to calcium overload in pre-synapses inducing neurodegeneration in Multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 22, 153–156. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.04.005>

- Kirov, G., Rujescu, D., Ingason, A., Collier, D. A., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2009). Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 35(5), 851-854. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp079>
- Leblond, C. S., Cliquet, F., Carton, C., Huguet, G., Mathieu, A., Kergrohen, T., Buratti, J., Lemière, N., Cuisset, L., Bienvenu, T., Boland, A., Deleuze, J.-F., Stora, T., Biskupstoe, R., Halling, J., Andorsdóttir, G., Billstedt, E., Gillberg, C., & Bourgeron, T. (2019). Both rare and common genetic variants contribute to autism in the Faroe Islands. *Npj Genomic Medicine*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41525-018-0075-2>
- Leppa, V. M., Kravitz, S. N., Martin, C. L., Andrieux, J., Le Caignec, C., Martin-Coignard, D., DyBuncio, C., Sanders, S. J., Lowe, J. K., Cantor, R. M., & Geschwind, D. H. (2016). Rare Inherited and De Novo CNVs Reveal Complex Contributions to ASD Risk in Multiplex Families. *The American Journal of Human Genetics*, 99(3), 540–554. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.06.036>
- Martínez-Magaña, J. J., Genís-Mendoza, A. D., González-Covarrubias, V., Jiménez-Guenchi, J., Galindo-Chávez, A. G., Roche-Bergua, A., Castañeda-González, C., Lanzagorta, N., Soberón, X., & Nicolini, H. (2019). Exploratory Analysis of Rare and Novel Variants in Mexican Patients Diagnosed with Schizophrenia and Dementia. *Revista de Investigación Clínica*, 71(4), 246–254. <https://doi.org/10.24875/RIC.19002923>
- Maury, E. A., Sherman, M. A., Genovese, G., Gilgenast, T. G., Kamath, T., Burris, S. J., Rajarajan, P., Flaherty, E., Akbarian, S., Chess, A., McCarroll, S. A., Loh, P.-R., Phillips-Cremins, J. E., Brennand, K. J., Macosko, E. Z., Walters, J. T. R., O'Donovan, M., Sullivan, P., Marshall, C. R., ... Walsh, C. A. (2023). Schizophrenia-associated somatic copy-number variants from 12,834 cases reveal

recurrent NRXN1 and ABCB11 disruptions. *Cell Genomics*, 3(8), 100356.

<https://doi.org/10.1016/j.xgen.2023.100356>

Meyyazhagan, A., Balasubramanian, B., Bhotla, H. K., Easwaran, M., Shanmugam, S., Alagamuthu, K. K., Arumugam, V. A., Keshavarao, S., & Pappusamy, M. (2021). Genetic and cytogenetic screening of autistic spectrum disorder: Genotype-phenotype profiles. *Meta Gene*, 29, 100924.

<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2021.100924>

Møller, R. S., Weber, Y. G., Klitten, L. L., Trucks, H., Muhle, H., Kunz, W. S., Mefford, H. C., Franke, A., Kautza, M., Wolf, P., Dennig, D., Schreiber, S., Rückert, I., Wichmann, H. -Erich, Ernst, J. P., Schurmann, C., Grabe, H. J., Tommerup, N., Stephani, U., ... EPICURE Consortium. (2013). Exon-disrupting deletions of *NRXN1* in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 54(2), 256–264.

<https://doi.org/10.1111/epi.12078>

Ream, M. A., & Mikati, M. A. (2014). Clinical utility of genetic testing in pediatric drug-resistant epilepsy: A pilot study. *Epilepsy & Behavior*, 37, 241–248.

<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.018>

Sajid, U., Argiropoulos, B., Wei, X.-C., Parboos Singh, J. S., Lamont, R. E., Khan, A., & Greenway, S. C. (2017). Two De Novo Mutations in an Autistic Child Who Had Previously Undergone Transplantation for Dilated Cardiomyopathy: The Importance of Keeping an Open Mind. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(2), 292.e5-292.e7.

<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.08.019>

Sriretnakumar, V., Zai, C. C., Wasim, S., Barsanti-Innes, B., Kennedy, J. L., & So, J. (2019). Copy number variant syndromes are frequent in schizophrenia: Progressing towards a CNV-schizophrenia model. *Schizophrenia Research*, 209, 171–178.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.026>

Tabuchi, K., & Südhof, T. C. (2002). Structure and evolution of neurexin genes: insight into the mechanism of alternative splicing. *Genomics*, 79(6), 849-859.

Truty, R., Paul, J., Kennemer, M., Lincoln, S. E., Olivares, E., Nussbaum, R. L., & Aradhya, S. (2019). Prevalence and properties of intragenic copy-number variation in Mendelian disease genes. *Genetics in Medicine*, 21(1), 114–123.

<https://doi.org/10.1038/s41436-018-0033-5>

Ullrich, B., Ushkaryov, Y. A., & Südhof, T. C. (1995). Cartography of neurexins: more than 1000 isoforms generated by alternative splicing and expressed in distinct subsets of neurons. *Neuron*, 14(3), 497-507.

Utine, G. E., Haliloglu, G., Volkan-Salancı, B., Çetinkaya, A., Kiper, P. Ö., Alanay, Y., Aktaş, D., Anlar, B., Topçu, M., Boduroğlu, K., & Alikaşifoğlu, M. (2014). Etiological yield of SNP microarrays in idiopathic intellectual disability. *European Journal of Paediatric Neurology*, 18(3), 327–337.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.01.004>

Wang, J.-C., Mahon, L. W., Ross, L. P., Anguiano, A., Owen, R., & Boyar, F. Z. (2016). Enrichment of small pathogenic deletions at chromosome 9p24.3 and 9q34.3 involving DOCK8, KANK1, EHMT1 genes identified by using high-resolution oligonucleotide-single nucleotide polymorphism array analysis. *Molecular Cytogenetics*, 9(1), 82. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0291-3>

Zweier, C., De Jong, E. K., Zweier, M., Orrico, A., Ousager, L. B., Collins, A. L., Bijlsma, E. K., Oortveld, M. A. W., Ekici, A. B., Reis, A., Schenck, A., & Rauch, A. (2009). CNTNAP2 and NRXN1 Are Mutated in Autosomal-Recessive Pitt-Hopkins-like Mental Retardation and Determine the Level of a Common Synaptic Protein in Drosophila. *The American Journal of Human Genetics*, 85(5), 655–666. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.10.004>