تاثیر عوامل محیطی و اختلالات ایمنی در ایجاد رفتارهای اوتیستیک

فاطمه زاهدی عبقری: کارشناس ارشد ژنتیک انسانی، گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
artmise.2010@yahoo.com
***منصوره آکوچکیان**: دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی و بیولوژی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
akouchekian.m@iums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۲۰

چکیده

اختلال طیف اوتیسم بیماری ناتوان‌کننده‌ای است که تعاملات اجتماعی و مهارت‌های ارتباطی کلامی و غیر کلامی و توانایی یادگیری و برخی از احساسات حیاتی را دچار اختلال می‌کند. شیوع این بیماری در همه جهان و از جمله ایران رو به افزایش است. این بیماری در پسران چهار تا پنج برابر بیشتر از دختران بوده و غالباً پیش از سن سه سالگی تشخیص داده می‌شود. بیماری اوتیسم در گروه بیماری‌های مولتی فاکتوریال طبقه‌بندی می‌شود و تحقیقات یک پایه قوی ژنتیکی را در بروز این اختلالات مشخص نموده است به این ترتیب که علت بیش از ۹۰ درصد ناهنجاری‌های عملکردی مغز و رفتارهای اوتیستیک ژنتیکی است. با این حال، ژنتیک تنها عامل دخیل در ایجاد تمام موارد اوتیسم در نظر گرفته نمی‌شود. عوامل محیطی یکی از مسایل مهم درتوسعه رفتارهای اوتیستیک می‌باشند. به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی قبل از تولد، کاهش سطح ویتامین‌ها مخصوصاً ویتامین D، وجود استرس و افسردگی در مادر و یا استفاده از داروهای ضد افسردگی در زمان بارداری، سن بالای پدر، قرار گرفتن در معرض آلودگی هوا و آفت کش‌ها، وجود چاقی در والدین و دیابت در مادر در زمان بارداری، سکونت در شهرهای بسیار شلوغ و به تبع آن آلوده با افزایش خطر ابتلا به اوتیسم در ارتباط است. در این مقاله مروری سعی بر آن بوده است که بر اساس جمع‌بندی تحقیقات صورت گرفته در سال‌های اخیر، علاوه بر توضیح اختلال طیف اوتیسم، رشد مغزی و ساختاری در بیماری، برخی از عوامل محیطی دخیل در اختلال طیف اوتیسم و نیز دلایل ایمونولوژیک این بیماری توضیح داده شود. بر اساس مطالعات صورت گرفته تاکنون، عوامل محیطی به تنهایی نمی‌توانند باعث ایجاد رفتارهای اوتیستیک در کودکان شوند ولی اگر ژنتیک و محیط به صورت همگرا عمل کنند ممکن است بروز بیماری با مشکلات عصبی و رفتارهای ناهنجار و اوتیستیک را سبب شوند. البته فاکتورهای محیطی می‌توانند در دراز مدت ژنتیک و اپی‌ژنتیک را در والدین تحت تاثیر قرار دهند که این رویداد نقش عوامل محیطی در ایجاد اختلالات طیف اوتیسم را بسیار برجسته‌تر می‌نماید.

کلیدواژه‌ها: اختلال طیف اوتیسم، بیماری مولتی فاکتوریال، سیستم ایمنی، عوامل محیطی، فاکتورهای ژنتیک، فاکتورهای ایمونولوژیک

مقدمه

اختلالات طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorders (ASD) با آسیب گسترده به زمینه‌های گوناگون رشد، مانند اختلال در مهارت‌های تعامل اجتماعی، مهارت‌های ارتباطی، وجود رفتار، علایق و فعالیت‌های کلیشه‌ای مشخص می‌شود(۱). شیوع ASD پس از سال ۱۹۷۰، سه برابر شده است و پژوهش‌ها نشان می‌دهند که ASD در ایالات‌متحده بر روی یک کودک از هر ۱۵۰ کودک (در محدوده سنی هشت سال) تأثیر می‌گذارد(۲). این بیماری معمولاً در اوایل زندگی و اغلب قبل از سن سه‌سالگی بروز کرده و در پسران چهارتا پنج برابر بیشتر از دختران معمول است(۲).

به‌طورکلی مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که شیوع اوتیسم در طول دهه‌ی گذشته افزایش یافته است و این افزایش نه تنها در ایالات‌متحده بلکه در سایر کشورهای جهان نیز گزارش شده است. در آمریکا مطالعات اخیر انجام شده توسط The US Department of Health and (HHS) Human Services) شیوع اوتیسم را ۲۰۰ در هر ۱۰۰۰۰ نفر در آمریکا گزارش کرده است(۳).

اوتیسم به عنوان یک بیماری مولتی فاکتوریال شناخته شده است ولی علی رغم اینکه این بیماری دارای یک پایه قوی ژنتیکی است و مطالعات بر روی دوقلوها نشان داده که علت فنوتیپ های ایجاد شده بیش تر از ۹۰ درصد ارثی است، (۴) اما تاثیر ژنتیک یا بر اثر بر هم کنش ژنهای مختلفی بروز بیماری را باعث می گردد و یا در اثر موتاسیونهای نادر و اندکی که اثرات مهم و بزرگی

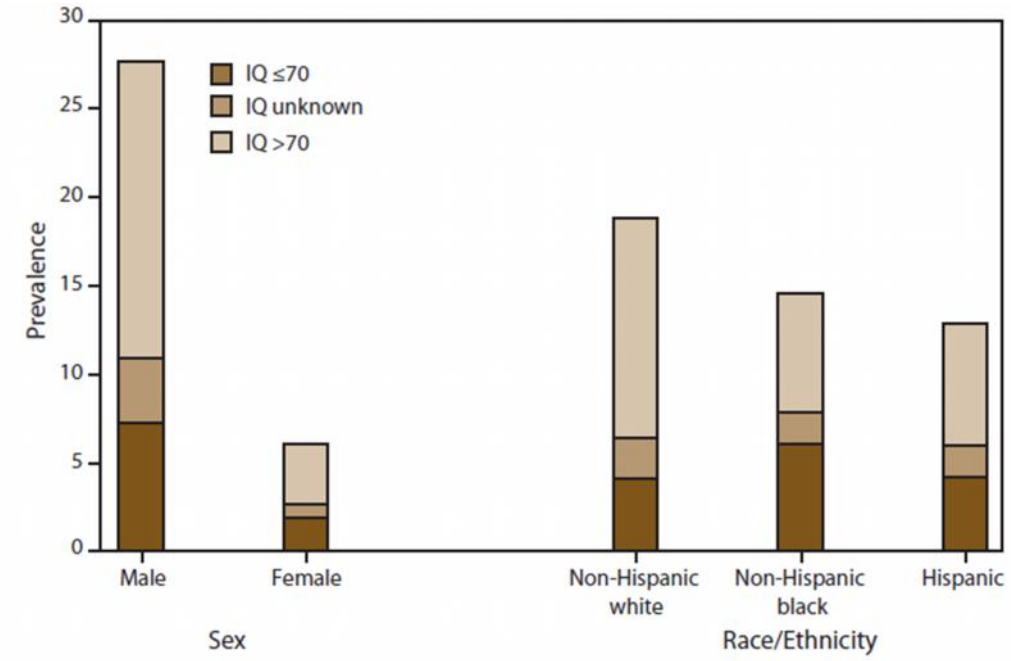
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

می گذارند فنوتیپ بیماری بروز می کند(۵, ۶). عوامل مختلفی می توانند در اوتیسم نقش داشته باشند از جمله فاکتور های بحث بر انگیزی نظیر فاکتور های محیطی، مانند در معرض قرار گرفتن فلزات سنگینی همچون جیوه و سرب. حتی غلظت Zn/Cu در بدن فرد و همچنین تزریق برخی واکسن‌ها نیز کاندید علل ایجاد بیماری می باشند. ولی تاکنون هیچ اطلاعات علمی ثابت شده‌ای در مورد میزان تاثیر این عوامل محیطی بر ایجاد بیماری اوتیسم گزارش نگردیده است(۷-۱۲). مطالعات انجام شده بر روی دو قلو ها نشان داده که ژنتیک نقش مهمی را در پاتوژنز اوتیسم ایفا می‌کند (۶، ۱۳، ۱۴). بیماری های طیف اوتیسم (ASD) شامل علائم مختلفی از تکوین عصبی می‌باشند .نرخ جهانی ابتلا بنا بر گزارش NHIS (National Health Interview Survey) در سال ۲۰۱۴ ، ۲۲/۴ در هر ۱۰۰۰ کودک بین سنین۳ تا ۱۷ سال می باشد(۱۵). تا کنون صدها ژن و بسیاری از مناطق کروموزومی مرتبط با ASDپیشنهاد گردیده اند(۱۶). ولی اساس ژنتیکی ASD هنوز به‌طور عمده ناشناخته باقی مانده است. هدف ما از انجام این مطالعه مروری این بوده است که بر اساس جمع بندی تحقیقات صورت گرفته در سال های اخیر، علاوه بر توضیح اختلال طیف اوتیسم، رشد مغزی و ساختاری در این بیماری، نقش عوامل محیطی دخیل در بروز اختلالات طیف اوتیسم و تاثیراحنمالی آن ها بر عوامل ژنتیکی و ایمونولوژیکی رادر ایجاد این بیماری توضیح دهیم.

خصوصیات اوتیسم

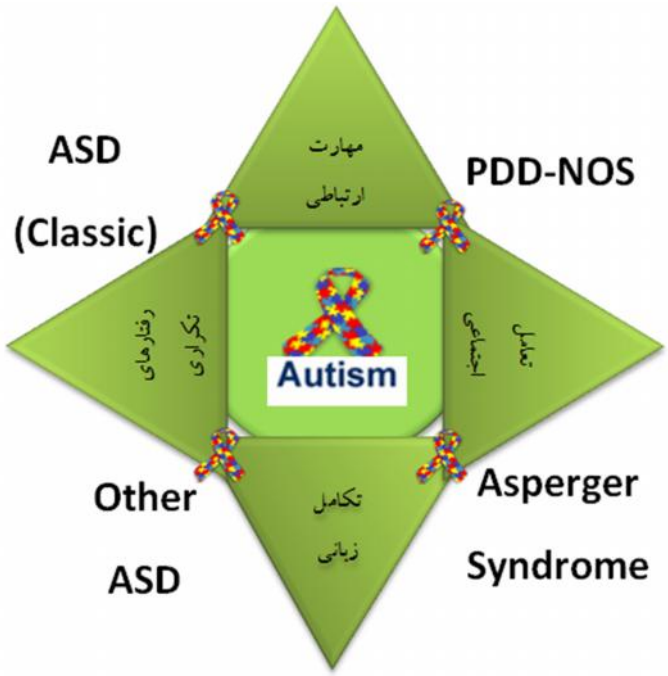
اوتیسم یک بیماری Neurodevelopmental است که با سه مشخصه: ۱) واکنش های تاخیری اجتماعی ۲) اختلالات در ارتباطات کلامی و غیرکلامی ۳) وجود رفتارهای محدودشونده و تکراری شناخته می شود. مبتلایان ویژگی های رایجی نظیر اختلال در روابط اجتماعی و اختلال در ارتباط و زبان و همچنین دارای رفتار های کلیشه ای و یا یک محدوده باریکی از علایق هستند. ضعف بیماران از نظر روابط اجتماعی شامل موارد زیر است:

۱) مشخص شدن اختلال در هر دو مورد ارتباطات کلامی و غیر کلامی در حین تعاملات اجتماعی ۲) اختلال و کاهش در اعمال متقابل اجتماعی ۳) شکست در توسعه ی روابط با همسالان متناسب با سطوح رشد فردی.



تصویر ۱- تخمین میزان شیوع اوتیسم بر اساس جنس و نژاد و میزان بهره هوشی در بین کودکان ۸ ساله امریکایی در سال ۲۰۱۰ (۲۱)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]



تصویر ۲- طبقه بندی اختلال طیف اوتیسم و ارتباط آن با توانایی‌های فرد (۱۷، ۲۲، ۲۳)

معیار محدودیت در علایق تکراری است شامل حد اقل دو مورد از موارد زیر است:

۱) رفتار های کلامی کلیشه ای و یا رفتارهای احساسی غیر معمول ۲) پایبندی بیش از حد به الگوهای رفتاری روتین، رسمی و تشریفاتی ۳) علایق ثابت و محدود شده ایی که در حال حاضر جزو نشانه های اوتیسم در اوایل دوران کودکی محسوب می شوند(۱۷-۲۰). تصویر شماره یک نشان می دهد که کودکان دارای اوتیسم در میزان بهره هوشی نیز دارای اختلال هستند(۲۱).

تمامی بیماران قرار گرفته در طبقه بندی پیچیده رفتارهای اوتیستیک دارای درجات مختلفی از اختلالات مدارهای مغزی و طیف هایی از مشکلات رفتاری و اجتماعی و شناختی هستند. تلاش های زیادی مبنی بر طبقه بندی بیماران ASD به صورت اختصاصی با تکیه بر ایجاد زیرگروه هایی که بتوانند از نظر خصوصیات ژنتیکی رفتاری و یا کلینیکی به هم نزدیک تر باشند، انجام شده است (۱۷، ۲۲، ۲۳). تصویر شماره ۲ طبقه بندی ساده ای از ASD را با ارتباط آن با توانایی های شخصی فرد به تصویرکشیده است.

متاسفانه استراتژی هایی که تاکنون در مورد طبقه بندی رفتارهای اوتیستیک انجام شده نتوانسته پاسخگوی هتروژنسیتی بیماری ASD و شناسایی کامل مسیرهای مشترک و رایج نوروبیولوژیک بیماری گردد(۱۷, ۲۰, ۲۴-۲۷).

رشد مغزی و ساختاری در ASD

یکی از راه های تشخیص میزان رشد مغزی در **ASD** اندازه گیری دور سر است که هم در کودکان و هم در نوزادان انجام می شود. متوسط دور سر هنگام تولد ۳۵ سانتیمتر می باشد در صورتی که نوزاد دارای دور سر بیشتر از ۹۷ صدک (سانتی متر یا درصد) باشد مبتلا به ماکروسفالی و کمتر از ۳ دارای میکروسفالی می باشد به عبارت دیگر اندازه دور سر کمتر از ۲ انحراف معیار زیر میانگین میکروسفالی و اندازه دور سر بیش تر از ۲ انحراف معیار بالای میانگین ماکروسفالی گفته می شود(۲۸). این روش یک پروسه قابل اعتماد به منظور تشخیص ناهنجاری های رشدی مغز در دوره قبل از تولد است(۲۹-۳۱).

بسیاری از مطالعات نشان می دهند که افراد درگیر اوتیسم دارای دور سر بزرگتری نسبت به هم سن و سالان خود هستند(۳۰، ۳۲) خصوصا این حالت در پسران دارای اوتیسم در سال اول

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

زندگی بیشتر مشهود است (۳۳، ۳۴).

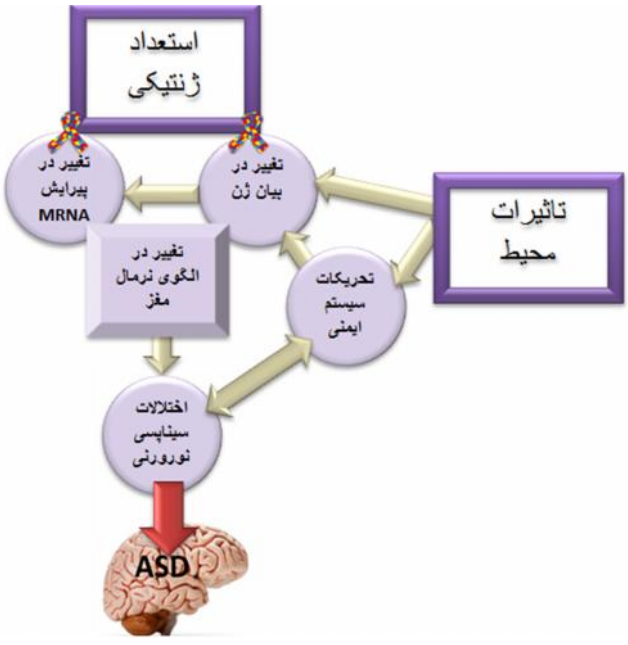
در مطالعه ایی که در سال ۱۹۹۹ بر روی ۱۲۶ کودک ۲-۶ سال دارای رفتارهای اوتیستیک در جنوب غربی فرانسه انجام شد نشان داد که ۱۶/۷ درصد دارای ماکروسفالی و ۱۵/۱ درصد مبتلا به میکروسفالی بودند(۲۸).

رشد بیش از حد شبکه های عصبی و یا رشد بسیار کم و خارج از حد تعادل می تواند منجر به ایجاد فنوتیپ های مختلفی از مشکلات مغزی و اختلالات مسیرهای کنترل رشد عصبی در ASD شود. برای مثال فعالیت بیش از حد مسیرهای سیگنالینگ رشدی منجر به اتصالات بیش از پیش شبکه های عصبی و سلولی شده که خود در نهایت میتواند پروتئین هایی را تولید کند که تجمع آن‌ها حالت های سندرومیک ماکروسفالی در اوتیسم را به وجود می آورد (۱۷، ۳۲، ۳۵-۳۷).

اکثر مطالعاتی که در بیماران ASD انجام می‌شود بیش تر جنبه تشخیص میزان تاثیر بر روی عملکرد مغز و رشد آن با توجه به سن و سال بیمار را دارد؛ بنابراین نگاه ژنتیکی و یافتن مسیرهای درگیر در این بیماری و تلاش برای یافتن راه‌های درمانی خود می تواند کمک شایانی به طبقه بندی این بیماری بر اساس درگیری ساختاری و عملکردی اتصالات عصبی بکند(۱۷).

تاثیر محیط بر بیماری اوتیسم

برخی از ترکیباتی که در محیط اطراف وجود دارند می توانند باعث بروز برخی از اختلالات عصبی شوند (تصویرشماره ۳). برای مثال فاکتورهایی مانند فلزات سنگین، سن پدر و مادر، پروتئین های ایمنی، آفت کش ها و حشره کش‌های زیست محیطی و آلودگی مواد غذایی همگی می توانند در اتیولوژی رفتارهای اوتیستیک دخیل باشند (۳۸). ولی به‌طور حتم قرار گیری در معرض آن ها باعث بروز ASD نمی شود. ولی می‌تواند حساسیت به آن را تشدید کند. آسیب پذیری ژنتیکی ارثی می تواند عوارض جانبی ناشی از عوامل محیطی را تشدید کند. اگر ژنتیک و محیط به صورت همگرا عمل کنند ممکن است بروز بیماری با مشکلات عصبی و رفتارهای ناهنجار و اوتیستیک را سبب شوند(۳۹). وجود مواد شیمیایی و سمی پراکنده در محیط میتوانند به صورت مستقیم ویا غیر مستقیم بر روی مسیرهای سیگنالینگ دخیل در ASD تاثیر بگذارند.مطالعات نشان داده است که در معرض قرار گرفتن آفت‌کش‌ها و برخی از حشره کش ها در دوران نوزادی باعث مهار استیل کولین (ACH) و گاماآمینو بوتریک اسید (GABA) می شود و می‌توانند منجر به استرس اکسیداتیو، التهاب



تصویر ۳- تاثیر عوامل محیطی و استعداد ژنتیکی در ایجاد ASD (۳۸، ۳۹)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول ۱- برخی از عوامل محیطی دخیل در رفتارهای اوتیستیک (۴۳، ۴۴)

ردیف	عامل محیطی	ردیف	عامل محیطی
۱	تماس با فلزات کادمیوم، نیکل، وینیل کلراید در طول بارداری	۶	مصرف سیگار، الکل و مواد مخدر توسط مادر حین بارداری
۲	فاکتورهایی که منجر به کمبود ویتامین D می شوند.	۷	در معرض قرار گرفتن با آفت کش ها
۳	سکونت در شهرهای بسیار شلوغ و آلوده	۸	وجود عفونت شدید مادر حین بارداری
۴	افزایش سن پدر در هنگام لقاح	۹	وجود استرس های متعدد مادر در حین بارداری
۵	وجود چاقی پدر و مادر و دیابت مادر در هنگام بارداری	۱۰	مصرف داروهای ضد افسردگی توسط مادر حین بارداری

عصبی و اختلال در عملکرد میتوکندری و مرگ نورون و یا اختلال در عملکردشان شود(۴۰). علاوه بر این مطالعات نشان داده است که آلاینده‌های آلی نیز اثر مشابهی داشته و می توانند بر روی مسیرهای سیگنالینگ کلسیم تاثیر گذاشته و منجر به اختلال در عملکرد نوروترنسمیترهاییمانند کولینرژیک، گابا، و سیستم های دوپامینرژیک (Dopaminergic Cholinergic, GABAergic,) شوند (۳۹، ۴۱).

بر اساس مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط Cannell و همکارانش انجام شد، نشان داده شد که کمبود ویتامین D می‌تواند ارتباط تنگاتنگی با ایجاد ویژگی های اوتیستیک در کودکان داشته باشد (۴۲). در جدول شماره یک تعدادی از ریسک فاکتورهای محیطی ایجاد کننده رفتارهای اوتیستیک آورده شده است(۴۳، ۴۴).

نقش اختلالات ایمنی در بروز اوتیسم

یکی از اطلاعات مهم بدست آمده در طی مطالعات صورت گرفته بر روی بیماری اوتیسم، التهابات پیش رونده مغزی در نمونه های مرگ مغزی اوتیسم در محدوده سنی گسترده ۴۵-۲ سال نشان می دهد. تحقیقات بر روی این نمونه ها و مایعات نخاعی این بیماران نشان داده است که فعالیت میکروگلیا ها افزایش یافته و میزان تولید سایتوکاین های التهابی و کموکائین ها مانند (IFN)-γ, IL-1β, IL-6, IL-12p40, tumor necrosis factor (TNF)-α و chemokine C-C motif ligand (CCL)-2 نیز افزایش یافته است(۴۵, ۴۶). سلول های میکروگلیا ماکروفاژهای فاگوسیتوز کننده ساکن CNS هستند، و در سیستم ایمنی CNS شرکت می کنند(۴۷). میکروگلیا در نمونه های مغز پس از مرگ افراد با دیگر بیماری های عصبی با علت ناشناخته ژنتیکی مانند مولتیپل اسکلروزیس، بیماری آلزایمر و پارکینسون نیز فعال می شوند (۴۸، ۴۹). مطالعات نشان داده است که فعالیت سیستم ایمنی بدن می‌تواند اثرات عمیق بر رفتارهای اجتماعی و بروز رفتارهای اوتیستیک بگذارند.سایتوکائین‌هایی مانند TNF-α, IL-1β و خانواده TGF-β می‌توانند به صورت مستقیم بر فعالیت نورونی تاثیر بگذارند.به عنوان مثال TNF-α که در طی التهابات تولید می‌شود می تواند باعث مرگ و یا برعکس باعث تکثیر سلول‌های عصبی شود و بدین ترتیب نقش مهمی را در پسرفت یا پیشرفت سیناپس ها بازی کند و باعث ایجاد رفتارها و برداشت های ناهنجار مشابه اوتیسم شود(۵۰). سایر سایتوکائین هایی مانند IL-1β وIL-6 تاثیرات مختلفی را بر روی بقا، تکثیر، سیناپس، مهاجرت، و تمایز نورون ها می‌گذارند و IL-2 نیز می‌تواند در مواردی رفتارهای تکراری و نامفهوم را سبب شود(۵۱-۵۴). همچنین برخی از فاکتورهای رشد نظیر BDNF و همچنین CCL2, IFN-γ و P40 IL-12 در پلاسمای کودکان مبتلا مقدار افزایش یافته ایی را نشان می‌داد (۵۵، ۵۶).

علائم و نشانه های اختلال عملکرد ایمنی در بدن افراد مبتلا به ASD از جمله التهاب عصبی، حضور اتوآنتی بادی، افزایش پاسخ سلول T و سلول NK و پاسخ ایمنی ذاتی مونوسیت ها خود می‌تواند منجر به ظهور بسیاری از علایم از جمله اختلالات رفتاری و کلامی شود. تغییرات اجزای ایمنی به صورت صحیح در مدل‌های موشی دارای رفتارهای اوتیستیک منجر به بهبودی این اختلالات می گردد(۵۷). در مطالعه ایی که در سال ۲۰۰۹ توسط Atladóttir HO و همکارانش بر روی ۳۳۲۵ کودک مبتلا به اوتیسم انجام شده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

است، نشان داده شد که خطر تولد کودک مبتلا به اوتیسم با سابقه فامیلی دیابت تیپ ۱ و وجود بیماری‌هایی نظیرآرتریت روماتوئید و بیماری سلیاک مادری بیشتر از حالت نرمال است. احتمالا مشاهده این گونه بیماری های اوتوایمیون خانوادگی در شجره اوتیسم به علت وجود ترکیبی از یک زمینه ژنتیکی مشترک و قرار گرفتن در معرض آنتی بادی هایی در دوران بارداری و یا به صورت کلی تغییر محیط جنین در دوران بارداری است (۵۸).

بحث و نتیجه‌گیری

اوتیسم یک بیماری بسیار هتروژن است که محیط و ژنتیک تواما در ایجاد آن دخالت دارند. مطالعات در چند دهه گذشته و کشف ژن های دخیل در اتیولوژی رفتارهای اوتیستیک این باور را ایجاد کرده است که ژنتیک در ایجاد حساسیت برخی از کودکان به عوامل خارجی و ایجاد اختلال در مسیرهای حیاتی تکامل مغزی و نورونی نقش مهمی را بازی می کند. متاسفانه به علت نبودن مارکرهای قابل دسترس و اختصاصی و عدم طبقه بندی مناسب این بیماری خصوصا از نظر ژن‌های دخیل، همچنان تشخیص قطعی و درمان مناسبی برای این کودکان وجود ندارد و نمی توان بیماری این کودکان را چه در بدو تولد و چه در دوران جنینی با قطعیت تشخیص داد. حتی تشخیص ماکروسفالی یا میکروسفالی که دالی بر وجود این گونه رفتارها در آتیه کودک می باشد نیز دشوار است. وجود جهش در ژن های گزارش شده برای این بیماری، می تواند در ایجاد اختلالات طیف اوتیسم نقش اساسی ایفا کند، مثلا Garg S و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که بیش از ۴۵ درصد بیماران مورد مطالعه آنها با فنوتیپ‌های مختلفی از ASD دارای جهش در ژن NF1 خود هستند که در زیرگروه‌های تک ژنی ASD طبقه‌بندی می‌شوند.

بیماری اوتیسم در گروه بیماری های چند عاملی طبقه بندی می‌شود و مطالعات سالهای اخیر نشان داده‌اند که علت بیش از ۹۰ درصد ناهنجاری‌های عملکردی مغز و رفتارهای اوتیستیک ژنتیکی است. با این حال، ژنتیک تنها عامل دخیل درایجاد تمام موارد اوتیسم در نظر گرفته نمی‌شود و عوامل محیطی دارای مهم‌ترین نقش درتوسعه رفتارهای اوتیستیک می باشند. به عنوان مثال، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و سموم والدین و در زمان بارداری مادر، کاهش سطح ویتامین ها مخصوصاً ویتامین D، وجود استرس و افسردگی در یا استفاده از داروهای ضد افسردگی در زمان بارداری مادر، سن بالای پدر، آفت کش‌ها، وجود چاقی در والدین و دیابت در مادر در زمان بارداری، سکونت در شهرهای بسیار شلوغ و به تبع آن آلوده با افزایش خطر ابتلا به اوتیسم در ارتباط مستقیم است. همه این عوامل می تواند افزایش شیوع اوتیسم در جوامع پیشرفته کنونی را توجیه کند.

بنابراین وجود مطالعات گسترده بر روی اثر عوامل محیطی بر روی ژنتیک، ایمونوژلوژی و اپی ژنتیکی افراد و متعاقب آن کشف مارکرهای اختصاصی مبتنی بر علوم مولکولی (مارکرهای ژنتیکی خصوصا ژن های دخیل در مسیرهای سیگنالینگ رشد مغزی و مارکرهای ایمنولوژیکی) برای تشخیص زودهنگام و مداخلات مناسب به منظور جلوگیری هرچه بیشتر آسیب‌های مغزی و عصبی در این بیماران حیاتی به نظر می‌رسد.

شناخت عوامل محیطی ایجاد کننده یا تشدید کننده رفتارهای اوتیستیک نیز به موازات مطالعات ژنتیکی و ایمونوژنتیکی بسیار ضروری می‌نماید و از طرفی مطالعات مروری نیز برای جمع بندی مطالعات پراکنده سال‌های اخیر و ارائه یک تصویر جامع از این مطالعات در پیشرفت روش‌های تشخیص و درمان مناسب بیماری گامی موثر به شمار می‌آید.

منابع

1. Carter MT, Scherer SW. Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review. Clin Genet. 2013;83(5):399-407.

2. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2007;120(5):1183-215.

3. Pons R, Andreu AL, Checcarelli N, Vila MR, Engelstad K, Sue CM, et al. Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. J.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

Pediatr. 2004;144(1):81-5.
4. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. Mol Psychiatr. 2007;12(1):2-22.
5. Hens K, Peeters H, Dierickx K. Shooting a moving target. Researching autism genes: an interview study with professionals. Eur J Med Genet. 2015.
6. Persico AM, Napolioni V. Autism genetics. Behav Brain Res. 2013;251:95-112.
7. Lakshmi Priya MD, Geetha A. Level of trace elements (copper, zinc, magnesium and selenium) and toxic elements (lead and mercury) in the hair and nail of children with autism. Biol Trace Elem Res.2011;142(2):148-58.
8. Sayehmiri F, Babaknejad N, Bahrami S, Sayehmiri K, Darabi M, Rezaei-Tavirani M. Zn/Cu Levels in the Field of Autism Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. Iran J Child Neurol. 2015;9(4):1-9.
9. Russo AJ, Bazin AP, Bigega R, Carlson RS, 3rd, Cole MG, Contreras DC, et al. Plasma copper and zinc concentration in individuals with autism correlate with selected symptom severity. Nutr Metab Insights. 2012;5:41-7.
10. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000. Pediatrics. 2001;107(5):E84.
11. Klein KC, Diehl EB. Relationship between MMR vaccine and autism. Ann. Pharmacother. 2004;38(7-8):1297-300.
12. Yassa HA. Autism: a form of lead and mercury toxicity. Environ Toxicol Phar. 2014;38(3):1016-24.
13. Toriello HV. Approach to the genetic evaluation of the child with autism. Pediatr. Clin. North Am. 2012;59(1):113-28, xi.
14. Tick B, Bolton P, Happe F, Rutter M, Rijsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. J Child Psychol Psychiatry 2015.
15. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey. Natl Health Stat Report. 2015(87):1-20.
16. Varga EA, Pastore M, Prior T, Herman GE, McBride KL. The prevalence of PTEN mutations in a clinical pediatric cohort with autism spectrum disorders, developmental delay, and macrocephaly . Genet. Med. 2009;11(2):111-7.
17. Subramanian M, Timmerman CK, Schwartz JL, Pham DL, Meffert MK. Characterizing autism spectrum disorders by key biochemical pathways. Front. Neurosci.2015;9:313.
18. Burrows EL, Hannan AJ. Characterizing social behavior in genetically targeted mouse models of brain disorders. Methods Mol Biol (Clifton, NJ). 2013;1017:95-104.
19. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. Folia medica. 2015;57(1):19-28.
20. Robinson EB, Neale BM, Hyman SE. Genetic research in autism spectrum disorders. Curr Opin Pediatr. 2015;27(6):685-91.
21. Developmental DMNSY, Investigators P. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years-autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC: 2002). 2014;63(2)
22. Bernier R, Golzio C, Xiong B, Stessman HA, Coe BP, Penn O, et al. Disruptive CHD8 mutations define a subtype of autism early in development. Cell. 2014;158(2):263-76.
23. Ellegood J, Markx S, Lerch JP, Steadman PE, Genc C, Provenzano F, et al. Neuroanatomical phenotypes in a mouse model of the 22q11.2 microdeletion. Mol Psychiatry. 2014;19(1):99-107.
24. Neves-Pereira M, Muller B, Massie D, Williams JH, O'Brien PC, Hughes A, et al. Deregulation of EIF4E: a novel mechanism for autism. J Med Genet. 2009;46(11):759-65.
25. Lynch NE, Lynch SA, McMenamin J, Webb D. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: a cause of extreme macrocephaly and neurodevelopmental delay. Arch Dis Child. 2009;94(7):553-4.
26. Lintas C, Persico AM .Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. J Med Genet. 2009;46(1):1-8.
27. Johnson CP, Myers SM. Autism spectrum disorders: what's new, and what to do. Pediatr Ann. 2009;38(1):5-8.
28. Fombonne E, Roge B, Claverie J, Courty S, Fremolle J. Microcephaly and macrocephaly in autism. J Autism Dev Disord. 1999;29(2):113-9.
29. Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. Neuropediatrics. 2002;33(5):239-41.
30. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. Neurology. 2002;59(2):175-83.
31. Morhardt DR, Barrow W, Jaworski M, Accardo PJ. Head circumference in young children with autism: the impact of different head circumference charts. J Child Neurol. 2014;29(3):412-4.
32. Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. JAMA. 2003;290(3):337-44.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

33. Campbell DJ, Chang J, Chawarska K. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes. J Am Acad Child Psy. 2014;53(10):1063-73 e5.

34. Chawarska K, Campbell D, Chen L, Shic F, Klin A, Chang J. Early generalized overgrowth in boys with autism. Arch Gen Psychiat. 2011;68(10):1021-31.

35. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, et al. Mapping early brain development in autism. Neuron. 2007;56(2):399-413.

36. Keown CL, Shih P, Nair A, Peterson N, Mulvey ME, Muller RA. Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. Cell reports. 2013;5(3):567-72.

37. Osterweil EK, Chuang SC, Chubykin AA, Sidorov M, Bianchi R, Wong RK, et al. Lovastatin corrects excess protein synthesis and prevents epileptogenesis in a mouse model of fragile X syndrome. Neuron. 2013;77(2):243-50.

38. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. Am J Epidemiol. 2008;168(11):1268-7.

39. Pessah IN, Seegal RF, Lein PJ, LaSalle J, Yee BK, Van De Water J, et al. Immunologic and neurodevelopmental susceptibilities of autism. Neurotoxicology. 2008;29(3):532-45.

40. Shelton JF, Hertz-Picciotto I, Pessah IN. Tipping the balance of autism risk: potential mechanisms linking pesticides and autism. Environ Health Persp. 2012;120(7):944-51.

41. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. Curr Opin Neurol Neu. 2010;23(2):103-10.

42. Cannell JJ. Autism and vitamin D. Med Hypotheses. 2008;70(4):750-9.

43. Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder? Med hypotheses. 2010;74(1):102-6.

44. Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. Int J Epidemiol. 2014;43(2):443-64.

45. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. J Neuroimmunol. 2009;207(1-2):111-6.

46. Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. Biol Psychiat. 2010;68(4):368-76.

47. Bessis A, Bechade C, Bernard D, Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. Glia. 2007;55(3):233-8.

48. Kim SU, de Vellis J. Microglia in health and disease. J Neurosci Res. 2005;81(3):302-13.

49. Zerbo O, Iosif AM, Delwiche L, Walker C, Hertz-Picciotto I. Month of conception and risk of autism. Epidemiology. 2011; 22(4):469.

50. Harden LM, du Plessis I, Poole S, Laburn HP. Interleukin (IL)-6 and IL-1 beta act synergistically within the brain to induce sickness behavior and fever in rats. Brain Behav Immun. 2008;22(6):838-49.

51. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. Neuron. 2009;64(1):61-78.

52. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. Nature. 2006;440(7087):1054-9.

53. Widera D, Mikenberg I, Elvers M, Kaltschmidt C, Kaltschmidt B. Tumor necrosis factor alpha triggers proliferation of adult neural stem cells via IKK/NF-kappaB signaling. BMC Neurosci. 2006;7:64.

54. Zalcman SS. Interleukin-2-induced increases in climbing behavior: inhibition by dopamine D-1 and D-2 receptor antagonists. Brain Res. 2002;944(1):157-64.

55. Ashwood P, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen R, Pessah I, Van de Water J. Elevated plasma cytokines in autism spectrum disorders provide evidence of immune dysfunction and are associated with impaired behavioral outcome. Brain Behav Immun. 2011;25(1):40-5.

56. Gottfried C, Bambini-Junior V, Francis F, Riesgo R, Savino W. The Impact of Neuroimmune Alterations in Autism Spectrum Disorder. Front in psychiatry. 2015;6:121.

57. Mead J, Ashwood P. Evidence supporting an altered immune response in ASD. Immunol Lett. 2015;163(1):49-55.

58. Atladottir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. Pediatrics. 2009; 124(2):687-94.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

The effects of environmental factors and immune deficiency in the etiology of autistic behavior

Fateme Zahedi Abghari, MSc in Human Genetics, Department of Medical Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, artmise.2010@yahoo.com
*__Mansoureh Akouchekian__, Associate Professor, Department of Medical Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). akouchekian.m@iums.ac.ir

Abstract

Background: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a devastating, developmental disease and has several significant impacts on the patient's life: impairment in social interactions as in both verbal and nonverbal behaviors, failing to develop relationships and respond to normal teaching methods, intellectual disabilities, and repetitive behaviors, being unable to instinctively express natural empathy, pragmatic language impairment and severely limited activities.

The prevalence of ASD has increased in children globally including our country. Latest studies conclude that ASD affects boys four to five times more than girls and the average age of initial diagnosis is often before the age of 3 years.

ASD is a multifactorial disorder and studies so far indicate a strong genetic basis for its development, showing the cause for more than 90% of brain function disorders and autistic behavior to be of genetic roots. However, genetics only do not consider for all cases of autism. Environmental factors are crucial issues in the development of autistic behaviors for example, prenatal exposure to the chemicals, low levels of vitamins especially vitamin D, stress, maternal depression or antidepressant use, advanced paternal age, exposure to air pollutants and pesticides, parental obesity and diabetes in the mother during pregnancy, live in crowded infected in the brains, has been linked to increased risk of autism.

In this review, we discussed the definition and prevalence of ASD immune dysfunctions and genetic factors in autism.

According to the previously studies, environmental factors alone cannot cause autistic behavior in children, but genetics and environmental factor can converge to causes disease with neurological problems and may cause abnormal autistic behaviors in children. However environmental factor can affect genetic and epigenetic in the parents that this event created a prominent role of environmental factors in autism spectrum disorders.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Multifactorial diseases, Immune system Environmental factors, Genetic factors, Immunological factors

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]