مروری بر بیماری اوتیسم با رویکردی بر مهم‌ترین نشانگرهای زیستی

بهناز مختاری: دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیا، تهران، ایران.
behnaz.sa.mokhtari@gmail.com
***فریبا کریم زاده**: استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). karimzade.f@iums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۲۶

چکیده

در سال‌های اخیر، توجه زیادی به برخی از بیماری‌های نوروبیولوژیکی کودکان از جمله اوتیسم (Autism Spectrum Disorder) جلب شده است. اوتیسم بیماری است که منجر به ایجاد مشکلاتی درگفتار، انجام مهارت‌های اجتماعی و نیز بروز حرکات تکراری، کلیشه‌ای و رفتارهای بی هدف می‌شود. اوتیسم شامل اختلالات پیچیده‌ای است که پاتوژنز آن‌ها بطور دقیق مشخص نشده است.

در طی دهه‌ی ۱۹۷۰، شیوع اوتیسم در ایالات متحده‌ی آمریکا معادل ۳-۱ در هر ده هزار تولد گزارش شده است. در اوایل قرن ۲۱ شیوع اوتیسم به ۱ در ۱۵۰ رسیده است. به دلیل شیوع بالای اوتیسم و نیز افزایش پیش‌رونده‌ی آن، شناسایی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی دخیل در اوتیسم که بتواند تظاهرات بالینی آن را توضیح دهد، ضروری به نظر می رسد. شناخت بیومارکرهایی که در پاتوژنز اوتیسم نقش دارند، می تواند کمک شایانی در تشخیص دقیق‌تر، به موقع و نیز درمان‌های بهتر و موثرتر برای مبتلایان فراهم آورد.

با توجه به این‌که بیماری اوتیسم یک طیف گسترده ای از اختلالات است و مکانیسم های دخیل در آن مشخص نشده است، این مطالعه سعی دارد تا علاوه بر مروری بر مکانیسم‌های دخیل در پاتوفیزیولوژی اوتیسم، روش‌های تشخیص و درمان‌های رایج، ارزشمندترین بیومارکرهای اوتیسم را معرفی نماید. از آنجایی‌که درمان افرادی که از بیماری اوتیسم رنج می‌برند یک چالش مهم به حساب می‌آید، امید است با شناخت بیشتر بیومارکرهای اوتیسم، اهداف درمانی امیدبخشی حاصل آید.

کلیدواژه‌ها: اوتیسم، بیومارکرها، مغز

مقدمه

اوتیسم یا Autism Spectrum Disorder (ASD) دسته‌ای از اختلالات تکاملی سیستم عصبی می‌باشد که از جمله تظاهرات اصلی آن می‌توان به نقص در تعاملات اجتماعی، ارتباطات و نیز وجود رفتارهای تکراری و علایق محدود اشاره نمود (۱). علاوه بر نقص در توانایی‌های اجتماعی و رفتارهای کلیشه‌ای و تکراری، کودکان اوتیستیک دارای تأخیر در توانایی‌های حرکتی هستند. تأخیر در توانایی‌های حرکتی در کودکان اوتیستیک متنوع می‌باشد و شامل تأخیر در نشستن، خزیدن، راه رفتن و نیز قدم برداشتن غیرطبیعی، کنترل ضعیف وضعیتی و نیز ناتوانی در برنامه‌ریزی حرکتی می‌باشد (۲).

اصلی‌ترین تظاهر نواقص اجتماعی در اوتیسم شامل ارتباط چشمی ضعیف، فقدان احساسات یا تقابل اجتماعی، نقص در استفاده از رفتارهای غیرزبانی و عدم ارتباطات متناسب با سن می‌باشد (۳).

بیماری اوتیسم به‌عنوان یک طیف در نظر گرفته می‌شود، چراکه تظاهرات آن بسیار متنوع و ناهمگن است. برای مثال ناتوانایی‌های شناختی و کلامی در برخی از این بیماران بسیار شدید است، حال‌آنکه برخی دیگر دارای نبوغ ذهنی و استعداد بسیار بالایی هستند (۴). به بیانی دیگر، کودکان اوتیستیک اصطلاحاً غیرکلامی هستند. در یک سر طیف بیماری اوتیسم، ضریب هوشی زیر ۴۰ و در سر دیگر آن افراد بسیار نابغه با توانایی‌های هوشی بالا هستند، گرچه دارای نقص در تعاملات اجتماعی و ارتباطی می‌باشند (۵).

شیوع اوتیسم در پسران، ۱ در ۴۲ و در دختران ۱ در ۱۸۹ می‌باشد. به‌عبارتی‌دیگر، شیوع این بیماری در پسران ۴ برابر بیشتر از دختران است

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

(۶). میزان شیوع ASD در ایالات‌متحده‌ی آمریکا در سال ۱۹۹۰ معادل ۵-۴ در هر هزار نفر، در سال ۲۰۰۷ معادل ۱ در ۱۵۰ نفر، در سال ۲۰۰۹ معادل ۱ در ۹۱ نفر و در سال ۲۰۱۳ معادل ۱ در ۵۰ نفر گزارش شده است (۷). شیوع تقریبی ASD در سال ۲۰۱۴ طبق گزارش سازمان جهانی آمار سلامت، معادل ۲/۲۴ درصد تخمین زده شده است که حدوداً ۳ برابر بیشتر از سال ۲۰۰۰ می‌باشد. به دلیل افزایش سریع و پیش‌رونده‌ی ASD، تحقیقات فراوانی در دهه‌های اخیر بر روی آن انجام شده است. با این حال هنوز پاتوفیزیولوژی دقیق بروز ASD به دلیل فراوانی و پراکندگی مکانیسم‌های دخیل در آن نامعلوم و مبهم است (۸).

امروزه تحقیقات در زمینه‌ی مکانیسم‌های نوروبیولوژیکی ASD مورد توجه قرار گرفته است. تعدادی از مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که اتیولوژی ASD فقط ناشی از یک فاکتور منحصر به فرد نمی‌باشد، بلکه عوامل خطرزای محیطی، ژنتیکی و یا ترکیبی از هر دوی آن‌ها در اتیولوژی ASD نقش دارند. البته به تازگی مشخص شده است که علت ASD عمدتاً ژنتیکی است (۹). هم‌چنین شواهدی دال بر علل عصبی-روانی ارثی موجود است که برای اولین بار در دوران کودکی تظاهر می‌یابد و در دوران بزرگسالی نیز ادامه می‌یابد (۱۰).

نواقص شناختی و رفتاری اوتیسم معمولاً در نوزادان ۲۴-۱۸ ماهه دیده می‌شود که تشخیص قطعی آن تا ۳ سالگی طول می‌کشد (۴)؛ یعنی شناسایی این ویژگی‌ها در کودکان اوتیستیک در سال‌های اول زندگی صورت می‌گیرد (۲).

گزینه‌های درمانی بسیار محدودی برای اصلاح علایم و نشانه‌های مرتبط با ASD وجود دارد؛ اما اخیراً استراتژی‌های مداخله‌ای-درمانی در بچه‌های اوتیستیک بر روی تقویت و بهبود مشخصات اصلی اوتیسم (عمدتاً روابط اجتماعی) متمرکز شده‌اند (۲) که در ادامه به بررسی آن‌ها خواهیم پرداخت.

پاتوفیزیولوژی اوتیسم

به دلیل افزایش پیش‌رونده‌ی شیوع اوتیسم، دانستن مکانیسم‌های دخیل در اوتیسم به منظور دست‌یابی به درمان بهتر کودکان اوتیستیک بسیار مهم است. ASD دارای اساس نوروبیولوژیک بسیار پیچیده‌ای است که بطور کامل مورد بررسی واقع نشده است (۷).

التهاب مغز در پاتوژنز ASD دخیل است (۱۱) (شکل ۱). مطالعات نشان داده‌اند که چندین اختلال در فاکتورهای التهابی و ایمنی-التهابی در شرایط ASD وجود دارد (۱۲). سیستم ایمنی باعث تولید و آزادسازی فاکتورهای التهابی و ایمنی-التهابی شامل آدیپوکاین‌ها (Visfatin,Resistin, Leptin, Adiponectin)، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها (TNF-α, IL-6) می‌گردد (۱۳).

آدیپوکاین‌ها به‌عنوان میانجی‌های فعالیت متابولیکی عمل می‌کنند و در پاسخ‌های ایمنی و متابولیکی ناسازگار توسط تحریک تجمع لیپید و تولید سایتوکاین‌های التهابی در سلول‌ها نقش دارند. کموکاین‌ها نیز به‌عنوان فاکتورهای التهابی مهم می‌باشند (۷).

علاوه بر این، اختلالات در پاسخ ایمنی سلول در بچه‌های اوتیستیک گزارش شده است. هم‌چنین مشخص شده است که کاهش فعالیت سیتوتوکسیک و افزایش سطح سایتوکاین‌های التهابی خاص که توسط سلول‌های خونی تک‌هسته‌ای تولید می‌شوند مانند TNF-α و IL-1β در بهم زدن پیشرفت تکامل نورونی نقش دارند (۱۴).

تعدادی از مولکول‌های التهابی در مغز و مایع مغزی‌نخاعی در بیماران ASD افزایش می‌یابند که شامل IL-1β, IL-6, TNF, MCP-1, CCL8 (IL-8) می‌باشند. اثبات شده است که افزایش سطح پلاسمایی IL-8, IL-6 و IL1β در بچه‌های اوتیستیک با رفتارهای نابجا و نواقص اجتماعی همراه است (۱۱).

مطالعات پس از مرگ، بر روی بافت مغز و مایع مغزی- نخاعی Cerebrospinal Fluid (CSF) افراد اوتیستیک نیز نشان می‌دهد که مبتلایان به ASD دارای سطوح بالایی از TNF-α، IL-6، IL-1β می‌باشند. این عوامل، فاکتورهای مهم التهابی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

هستند که موجب افزایش بیان Resistin می‌شوند. Resistin سایتوکاین تنظیمی مهمی است که در محل التهاب تجمع می‌یابد و از طریق تولید سایتوکاین‌های التهابی و فعال‌سازی NF-κβ در فرآیند التهاب نقش دارد. به بیانی دیگر، اثرات التهابی Resistin توسط مسیر پیام رسانی NF-κβ میانجیگری می‌شود. NF-κβ نیز پروتئین پیچیده‌ای است که همانندسازی DNA را در پاسخ به فعالیت‌های ایمنی-التهابی تنظیم می‌کند (۱۵, ۱۶).

تعدادی از فاکتورهای عفونی، ایمنی، محیطی، ژنتیکی و آلرژیک بدو تولد ممکن است موجب افزایش خطر ابتلا به ASD شوند و یا به پاتوژنز ASD کمک کنند که در جدول ۱ آمده است (۱۱).

مطالعات ژنتیکی، اطلاعات مهمی درباره‌ی مکانیسم‌های بالقوه‌ی دخیل در ASD فراهم آورده‌اند، اما اثر موتاسیون در عملکرد آنزیم‌ها هنوز بطور دقیق مشخص نشده است (۱۷). تحقیقات بسیاری نشان داده‌اند که اینترکشن‌های محیط-ژن در طی نمو، در ابتلا به اوتیسم بسیار مهم هستند (۱۸).

اثبات شده است که موتاسیون در ژن‌های کدکننده‌ی پروتئین‌های دخیل در متابولیسم فسفو اینوزیتاید (Phosphoinositide)، فسفواینوزیتایدکیناز (Phosphoinositide kinase) و فسفواینوزیتایدفسفاتاز (Phosphoinositide phosphatase) و تنظیم‌کننده‌های آن‌ها با اوتیسم در ارتباط است. این موتاسیون‌ها منجر به عدم بیان این پروتئین‌ها می‌شوند و نیز بر روی عملکرد آنزیم‌ها و ثبات یا لوکالیزیشن غشا اثر می‌گذارند (۱۹).

از میان همه‌ی فسفواینوزیتایدکینازها، ایزوفرم‌های کاتالیتیک و تنظیمی خانواده‌ی PI3K (Phosphoinositide 3-kinase) اصلی‌ترین نقش را در اوتیسم ایفا می‌کنند که موجب فسفریلاسیون گروه هیدروکسیل در سومین اتم کربن حلقه‌ی اینوزیتول می‌شوند و منجر به افزایش PI3P، PI(3,4)P2، PI(3,5)P2، PI(3,4,5)P3 می‌گردند (۲۰).

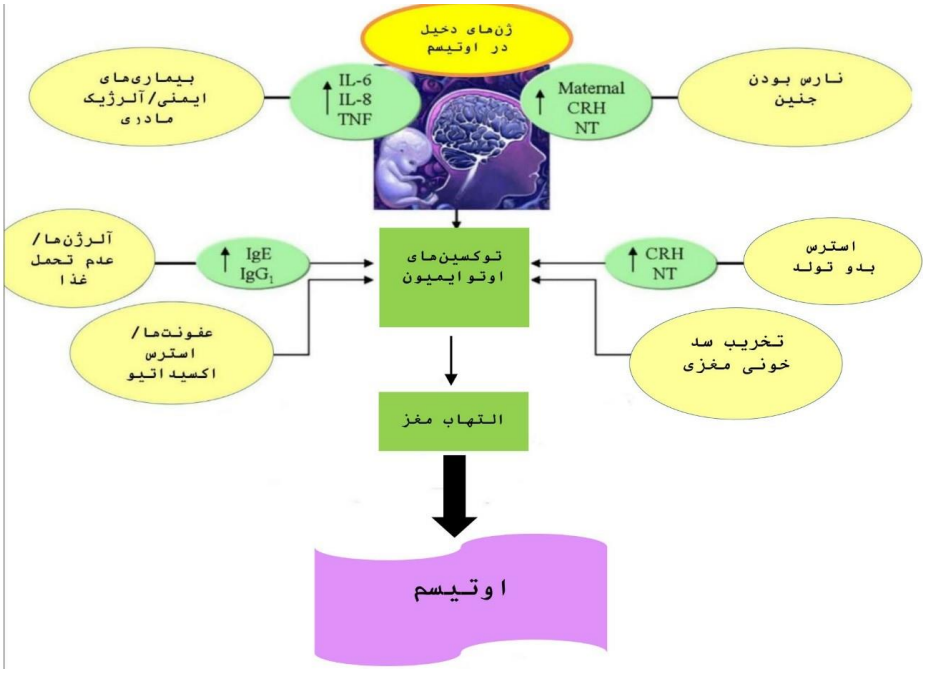
مسیر پیام رسانی مربوط به PI3K، رشد و تکثیر سلول را تنظیم می‌کند. موتاسیون در زیرواحدهای کاتالیتیک PI3K در انواع مختلفی از سرطان‌ها و ناهنجاری‌های مغزی دیده می‌شود؛ بنابراین تلاش در جهت کشف و توسعه‌ی داروهای انتخابی که زیرواحدهای کاتالیتیک PI3K را هدف قرار می‌دهند روز به روز بیشتر می‌شود (۲۱).

مشخص شده است که عدم تعادل بین تولید بیش از حد Reactive Oxygen Species (ROS) و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در پاتوفیزیولوژی ASD در افراد مستعد دخیل است. مطالعات اخیر که بر روی ASD انجام شده است نشان داده‌اند که کاهش Antioxidant Capacity (TAOC)، سطوح بالای 8-OHdG و افزایش HEL در ادرار افراد اوتیستیک دیده می‌شود. TAOC، 8-OHdG و HEL مجموعه‌ای از بیومارکرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو می‌باشند که اطلاعات مهمی درباره‌ی آسیب نورونی ناشی از استرس اکسیداتیو فراهم می‌آورند. افزایش HEL و کاهش سطوح TAOC در ادرار افراد اوتیستیک نشان دهنده‌ی عدم تعادل بین استرس اکسیداتیو و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱۸). وقتی سد خونی-مغزی تخریب می‌شود، پروتئین‌های مخصوص مغز در خون محیطی مشاهده خواهند شد؛ بنابراین عدم تعادل بین عوامل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان (افزایش

جدول ۱- شرایط پری‌ناتال افزایش‌دهنده‌ی خطر ابتلا به ASD

شواهد قطعی	آلرژی‌ها
	آسم
	اوتوآنتی‌بادی‌های مغز
	خونریزی مغزی
	عفونت
	وزن کم هنگام تولد
	چاقی
	پره‌اکلامپسی (فشارخون حاملگی)
	نارس بودن جنین
	استرس
شواهد محدود	زایمان سزارین با بیهوشی عمومی
	تماس با توکسین‌های محیطی
	اکسی‌توسین (استفاده‌ی طولانی مدت برای القاء لیبر)
	تجاوز جنسی
	روان‌درمانی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]



شکل ۱- تصویر شماتیک فرآیندهای مختلف دخیل در پاتوفیزیولوژی اوتیسم. عوامل متعددی مانند فاکتورهای عفونی، ایمنی، محیطی، ژنتیکی و آلرژیک در بدو تولد، ممکن است در پاتوژنز ASD دخیل باشند. این عوامل به واسطه‌ی توکسین‌های اوتوایمیون منجر به التهاب مغز و نهایتا بیماری اوتیسم می‌شوند (۱۱).
CRH: corticotropin-releasing hormone, IL: interleukin, NT: neurotensin, TNF: tumor necrosis factor

HEL/کاهش TAOC) در ادرار به دلیل اثرات توکسیک، می‌توانند موجب تخریب سد خونی-مغزی شده و یا شاهدی بر تخریب آن باشد و منجر به نقص در واکنش‌های اجتماعی در افراد اوتیستیک شود (۱۸).

هم‌چنین تغییرات میزان (SOD) Superoxide Dismutase که یک آنزیم آنتی‌اکسیدان مهم می‌باشد، می‌تواند در ایجاد اختلالات نورودژنراتیو و اوتیسم نقش داشته باشد. هم‌چنین کاهش سطح سرمی SOD یا افزایش سطح SOD اریتروسیت‌ها در پاتوفیزیولوژی اوتیسم نقش مهمی دارد؛ اما نقش سطح سرمی SOD در رابطه با بیومارکرهای استرس اکسیداتیو ادراری نامشخص است (۵).

مطالعات نوروبیولوژیکی در ASD به بررسی مسیرهای دخیل در تکامل نورونی، انعطاف پذیری یا شکل‌پذیری سیناپسی، ناهنجاری‌های ساختاری مغز، شناخت و رفتار پرداخته است (۱۴). تغییر در رشد و تکامل مغز در اوتیسم دیده شده است و این مطلب نشان می‌دهد که مسیرهای مولکولی دخیل در تنظیم رشد سلول در اوتیسم دچار اختلال می‌شوند (۵).

مطالعات نشان داده‌اند که تعاملات اجتماعی و نیز گوشه‌گیری، ناشی از فعالیت مغز اجتماعی (Social Brain) می‌باشد. مغز اجتماعی متشکل از شبکه‌ای از نواحی مغزی از جمله آمیگدال، قشر اوربیتوفرونتال، شکنج تمپورال فوقانی، قشر مدیال پری‌فرونتال، قشر سینگولیت قدامی، قشر تمپوروپریتال، شکنج فرونتال تحتانی، اینسولای قدامی، هیپوکمپ، لوب‌های تمپورال قدامی و شکنج فوزی‌فرم می‌باشد (۲۲, ۲۳).

آمیگدال در شکل پذیری رفتار اجتماعی نقش دارد. در شرایط ASD، نورون‌های آمیگدال بطور غیرطبیعی کوچک هستند و اثبات شده است که این اثرات مخصوصاً در هسته‌های جانبی آمیگدال غالب است.

هم‌چنین افزایش رشد فرونتال و نیز وجود ستون‌های باریک و کوچک در کورتکس فرونتال و تمپورال در پاتوژنز ASD بی تاثیر نیستند (۲۳، ۲۴).

با این حال، از آنجایی‌که آمیگدال به‌عنوان عنصر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

اصلی دخیل در رفتارهای اجتماعی-احساسی شناخته شده است، بنابراین یک ناحیه‌ی نورونی کلیدی و بالقوه در پاتوفیزیولوژی اوتیسم می‌باشد (۲۵).

در ادامه به ناهنجاری‌های آناتومیکی وابسته به سن در اوتیسم نیز می‌توان اشاره نمود. از جمله اینکه رشد بیش از حد و غیرطبیعی مغز در بدو تولد دیده می‌شود؛ اما حجم مغز و تعداد نورون‌ها در دوران نوجوانی و بزرگسالی کاهش چشم‌گیری دارد (۳).

تغییر در ترکیب میکروبیوتای روده‌ای سهم مهمی در متابولیسم، برقراری هومئوستاز ایمنی و نیز کنترل فعالیت سیستم عصبی مرکزی از طریق مسیرهای عصبی، اندوکرین و ایمنی دارد (۲۶).

محیط میکروبی نا مساعد منجر به التهاب سیستمیک به واسطه‌ی فعال‌سازی پاسخ سلول‌های T کمکی نوع ۱ و T کمکی نوع ۱۷ می‌شود که اغلب دارای اثراتی بر روی فعالیت سلول‌های ایمنی محیطی و از هم گسیختگی سد خونی‌مغزی می‌باشند که در اوتیسم دچار تغییر شده‌اند. بنابراین میکروبیوتای روده‌ای از طریق محور میکروبیوم-روده-مغز در پاتوفیزیولوژی ASD دخیل است (۲۷، ۲۸).

مشخص شده است که خودایمنی ممکن است یک نقش کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های نورولوژیکی مانند ASD داشته باشد که این مطلب با تعدادی از فاکتورهای اوتوایمنی اثبات شده است (۲۹).

هم‌چنین دیده شده است که بچه‌های اوتیستیک دارای تاریخچه‌ی خانوادگی اختلالات اوتوایمنی نظیر آسم، Multiple Sclerosis، آرتریت روماتوئید، دیابت نوع ۲ و بیماری سلیاک هستند (۳۰).

پاسخ ایمنی مرتبط با آلرژی نیز ممکن است در ASD نقش داشته باشد، چراکه آلرژی موجب القاء تولید اوتوآنتی‌بادی‌های مخصوص مغز به دلیل تماس با آلرژن‌ها می‌شود (۳۱).

درمان اوتیسم

داروهایی که در حال حاضر برای افراد اوتیستیک کاربرد دارند، در جدول ۲ آورده شده است (۳۲).

گزینه‌های درمانی بسیار محدودی برای اصلاح علایم و نشانه‌های مرتبط با ASD وجود دارد. دخیل بودن فاکتورهای ژنتیکی، محیطی،

جدول ۲- گزینه‌های درمانی در اوتیسم

داروها	اثرات و شواهد
Arbaclofen: آگونیست رسپتور گابا	بهبود رفتار اجتماعی، کاهش زودرنجی/ negative trial
Buspirone: آگونیست نسبی رسپتور سروتونین	بهبود رفتارهای تکراری و کلیشه‌ای/ Clinical trial در بچه‌های اوتیستیک ۶-۲ ساله
Bumetanide:دیورتیک لوپ هنله	clinical trial در بیماران اوتیستیک و مدل‌های حیوانی ASD
Curcumin: فنول طبیعی استخراج شده از زردچوبه	موثر در مدل‌های حیوانی، ولی نیاز به بررسی در بیماران اوتیستیک
Donepezil: مهارکننده‌ی استیل‌کولین‌استراز	بهبود رفتارها و خواب REM در چندین بیمار اوتیستیک
Folinic acid: مکمل اسیدفولیک جهت نواقص لوله‌ی عصبی	گزارشاتی از بهبود علایم اوتیسم
Galantamine: مهارکننده‌ی استیل‌کولین‌استراز	درمان همراه با risperidone در کودکان ۱۲-۴ سال، کاهش زودرنجی و بی‌حالی
IGF-1: فاکتور کلیدی در تکامل طبیعی CNS	کارایی بالقوه در چندین مطالعه‌ی بالینی
Luteolin: فلاونوئید با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی	اثرات مثبت بر روی افراد، کاهش IL-6 و TNF
Memantine: آنتاگونیست رسپتور گلوتاماتی NMDA	اثرات متنوع بر علایم اوتیسم
N-acetylcysteine: موکولیتیک، آنتی‌اکسیدان	کارایی موثر در اوتیسم و دیگر اختلالات عصبی‌روانی
Oxytocin: نوروپپتید	بهبود شناخت اجتماعی و خیره شدن در چندین آزمایش
Propranolol: آنتاگونیست رسپتور بتا آدرنرژیک	ضداضطراب و بهبود رفتارهای متقابل
Rivastigmine: مهارکننده‌ی استیل‌کولین‌استراز	تقویت کلام و رفتارهای اوتیستیک
Sulforaphane: عصاره‌ی جوانه‌ی بروکلی	اثرات سودمند در یک مطالعه‌ی single placebo-controlled
Tetrahydrobiopterin (BH3): کوفاکتور نوروترانسمیترهای مونوآمینی	کاهش علایم اصلی اوتیسم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

اجتماعی و شناختی در اوتیسم باعث شده است که اثرات بالقوه و مفید مداخلات درمانی کاهش یابد (۳۳).

اخیرا اثبات شده است که مداخلات رفتاری که در اوایل زندگی بر روی بچه‌های اوتیستیک صورت می‌گیرد به‌عنوان یک درمان ارزشمند و موثر جهت نشانه‌های رفتاری اوتیسم می‌باشد (۳۳).

روش‌های تشخیصی در اوتیسم

تحقیقات نشان داده‌اند که آنالیز و بررسی ساختار مغز ممکن است اطلاعاتی در مورد ASD فراهم آورد (۱).

Magnetic Resonance Imaging (MRI) یک ابزار تشخیصی غیرتهاجمی می‌باشد که عمدتا در افراد اوتیستیک جهت بررسی سیر تکاملی مغز به کار می‌رود. پیشرفت‌های زیادی که در تکنیک‌های ساختاری و عملکردی MRI در دهه‌های اخیر صورت گرفته است باعث شده اند که اطلاعات دانشمندان درباره‌ی تفاوت‌های نوروپاتولوژیکی اوتیسم افزایش یابد (۳۴, ۳۵). نتایج حاصل از Structural MRI که بر روی افراد اوتیستیک انجام شده است نشان داده‌اند که بزرگ‌شدگی مغز به صورت موضعی و یا کلی وجود دارد (۳۶). در حالی که functional MRI نشانگر تقلیل و کاهش ارتباطات بین نواحی فرونتال خلفی می‌باشد. بنابراین MRI، بیومارکرهای موثری برای تشخیص کودکان اوتیستیک فراهم می‌آورد (۳۶).

هم‌چنین مطالعات MRI و یافته‌های Voxel-Based Morphometry، مورفولوژی مغز را از نظر تغییرات ماده‌ی سفید و خاکستری مغز آشکار می‌سازند. برای مثال افزایش حجم ماده‌ی خاکستری در قشر فرونتال، تمپورال، آمیگدال و هیپوکمپ در افراد اوتیستیک زیر ۱۸ سال دیده می‌شود، در حالی که کاهش ماده‌ی خاکستری در این نواحی در بیماران بزرگسال گزارش شده است (۱).

درواقع بیومارکرهای نوروآناتومیک در شناخت و تشخیص اوتیسم بسیار سودمند می‌باشند. اما بطور کلی، انواع متنوعی از بیومارکرها شامل مورفولوژیکی، ژنتیکی، بیوشیمیایی، هورمونی، ایمونولوژیکی، نوروپاتولوژیکی، نوروسایکولوژیکی و نیز بیومارکرهای رفتاری در شناخت، تشخیص و بررسی بیماری‌ها وجود دارد. شناخت بیومارکرهایی که در تشخیص اوتیسم کاربرد دارند به شدت مورد نیاز است (۳۷). اما در مورد بیشتر این بیومارکرها هنوز جای سوال و ابهام وجود دارد که آیا به‌عنوان فاکتور دخیل در پیشرفت اوتیسم هستند و یا نتیجه‌ی دیگر اختلالات در اوتیسم می‌باشند (۳۸). در ادامه به تعریف و معرفی برخی از بیومارکرهای اوتیسم می‌پردازیم.

بیومارکرهای اوتیسم

بیومارکر یا نشانگر های زیستی یعنی یک متغییر بیولوژیکی که مرتبط با بیماری است و بطور مستقیم قابل اندازه‌گیری است (۳۹).

شناخت بیومارکرهایی که در تشخیص اوتیسم کاربرد دارند به شدت مورد نیاز است (۳۸)، چراکه با تکیه بر آن‌ها می‌توان تشخیص دقیق، به موقع و نیز درمان‌های بهتر و موثرتری برای مبتلایان فراهم آورد.

سروتونین

اولین بیومارکر شناخته شده در اوتیسم، افزایش سطح خونی سروتونین (5-HT) می‌باشد. ارتباط بین افزایش سطح خونی سروتونین و اوتیسم و نیز نقش سروتونین در تکامل نورونی باعث شده است که سطح خونی آن به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه و اولیه جهت تشخیص اوتیسم به حساب بیاید (۴۰).

بیشتر مطالعات، افزایش بارز سطح خونی سروتونین را در تقریبا ۳۰ درصد افراد اوتیستیک گزارش کرده‌اند. سروتونین نقش مهمی در بدن ایفا می‌کند، چون به‌عنوان یک نوروترانسمیتر در مغز است و موجب تنظیم عملکردهای اوتونومیک، شناختی و رفتاری می‌شود و نیز به‌عنوان یک فاکتور رشد در تکامل نورونی قبل از تولد می‌باشد (۴۱).

بطور فیزیولوژیکی، سروتونین محیطی به وسیله‌ی سلول‌های انتروکرومافین روده ساخته می‌شود و تقریبا ۹۹ درصد آن در درون پلاکت‌ها تجزیه شده و تنها ۱ درصد آن بطور آزادانه در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

پلاسما باقی می‌ماند.

مطالعات نشان داده‌اند که افزایش سطح خونی 5-HT در اوتیسم ناشی از افزایش دانسیته‌ی ناقلین سروتونین بر روی غشای پلاکت‌ها می‌باشد. اما کارایی ناقلین برای 5-HT بدون تغییر می‌ماند (۳۹). مکانیسم این افزایش مرتبط با ژن‌های مختلفی در مردان و زنان است، برای مثال عمدتاً ژن ITGB3 (در متابولیسم و انتقال سروتونین نقش دارد) (۴۲) و به ندرت SLC6A4 (کد کننده‌ی ترانسپورتر5-HT) دخیل هستند. (۴۳).

بیومارکرهای استرس اکسیداتیو

یکی دیگر از بیومارکرهای سودمند در اوتیسم، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو هستند. این بیومارکرها مانند سطح ادراری HEL و TAOC اطلاعات مهمی درباره‌ی آسیب مغز ناشی از استرس اکسیداتیو فراهم می‌آورند (۴۴).

مشخص شده است که کاهش سطح ادراری TAOC در افراد اوتیستیک نشانگر نقص در سیستم آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. هم‌چنین مشخص شده است که کاهش TAOC و افزایش HEL در ادرار افراد ASD وجود دارد، اما سطح ادراری TAOC دارای اثرات قابل توجهی نسبت به سطح ادراری HEL در افراد اوتیستیک می‌باشد (۱۸).

بیومارکرهای متابولیکی

اثبات شده است که تغییر در متابولیسم فسفواینوزیتاید فسفات به‌عنوان یک بیومارکر در اوتیسم می‌تواند کاربرد داشته باشد.

نقص در عملکرد و یا بیان فسفولیپیدکینازها و فسفاتازها باعث تغییر میزان فسفولیپیدها در همه‌ی سلول‌ها می‌شود. چندین مطالعه نشان داده‌اند که مقدار، تولید و فعالیت فسفواینوزیتاید فسفات در سلول‌های محیطی افراد اوتیستیک (مانند لنفوبلاست‌ها) تغییر می‌کند (۵).

بیومارکرهای ساختاری

بیومارکرهای نوروآناتومیک نیز در تشخیص اوتیسم کاربرد دارند که ناهنجاری‌های ساختمانی مغز را برای ما روشن می‌سازند.

بیومارکرهای MRI در ASD شامل: افزایش حجم کلی مغز، افزایش حجم ماده‌ی سفید و خاکستری در فرونتال، تمپورال و سینگولیت، افزایش مایع extra-axial مغز، بزرگ‌شدگی آمیگدال، نازک‌شدگی کورتیکال در فرونتال و لوب‌های تمپورال هستند (۴۵).

طبق نتایج حاصل از MRI، افزایش رشد کلی کورتیکال در بچه‌های اوتیستیک در اوایل زندگی دیده می‌شود. هم‌چنین یافته‌های مشابهی در نواحی ساب‌کورتیکال مغز (آمیگدال و هیپوکمپ) و نیز مخچه دیده می‌شود.

نکته‌ی جالب این است که در افراد اوتیستیک بزرگسال چنین یافته‌ای وجود ندارد، حال‌آنکه کاهش حجم مغز در افراد اوتیستیک بزرگسال دیده می‌شود (۳۷).

بیومارکرهای التهابی

نتایج یک مطالعه نشان داد که TNF-α, visfatin, resistin بیومارکرهای بسیار خوبی نیز برای تشخیص اوتیسم می‌باشند.

افزایش سطح سرمی TNF-α, visfatin, resistin نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اوتیسم دارد. سیستم ایمنی منجر به تولید و آزادسازی فاکتورهای التهابی و ایمنی-التهابی گوناگون و متنوعی مانند آدیپوکاین‌ها و کموکاین‌ها می‌شود.

از آدیپوکاین‌ها می‌توان به visfatin, resistin اشاره کرد که به‌عنوان میانجی‌های فعالیت متابولیکی هستند و از کموکاین‌ها می‌توان TNF-α را نام برد که به‌عنوان فاکتور التهابی مهم می‌باشد (۷).

مشخص شده است که در شرایط ASD، بیان سایتوکاین‌ها در نمونه‌های سرم، پلاسما، مغز، CSF، مایع آمنیون، PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cell) افزایش می‌یابد. این موارد در جدول ۳ ذکر شده‌اند (۱۴).

بیومارکرهای ژنتیکی

نوعی از بیومارکرهای مهم اوتیسم، بیومارکرهای ژنتیکی هستند. مطالعات گسترده‌ی اخیر نشانگر ارتباط بارزی بین سن پدر، تنوع بیان ژن و خطر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

جدول ۳- بیان سایتوکاین‌ها در نمونه‌های مختلف ASD

سایتوکاین‌ها	نوع	نمونه	بیان
اینترلوکین‌ها	IL-1β	PBMC	افزایش
	IL-2	سرم، PBMC	افزایش
	IL-6	مغز	افزایش
کموکاین‌ها	MCP-1/CCL2	مغز، CSF، پلاسما	افزایش
	MCP-1/CCL2	مایع آمنیون	افزایش
	OPN	سرم	افزایش
TNF	TNF-α	PBMC	افزایش
		CSF	افزایش
		سرم	افزایش
اینترفرون‌ها	IFN-γ	پلاسما	افزایش
		مغز	افزایش
فاکتورهای رشد	TGF-β1	پلاسما	کاهش
	TGF-β1	مغز	افزایش
	EGF	سرم	افزایش و کاهش
	BDNF	سرم	در ۲ مطالعه افزایش، در ۱ مطالعه کاهش
	BDNF	مغز	افزایش و کاهش
	GM-CSF	پلاسما، PBMC	افزایش و کاهش

بروز اوتیسم در فرزندان بوده‌اند. ژن‌های مشخصی عرضه‌کننده‌ی بیومارکرهایی در ASD هستند. افزایش بیان ژن Slit1 و کاهش بیان ژن‌های ABL1 و Cdc42 در افراد اوتیستیک به اثبات رسیده است (۴۶).

Cdc42 متعلق به اعضای خانواده‌ی بزرگ Rho هستند. پروتئین‌های Rho تنظیم‌کننده‌های کلیدی اسکلت سلولی هستند و ABLکینازها در فعال‌سازی Cdc42 حیاتی هستند. بنابراین احتمالا ارتباط مهمی بین تغییرات نورون زایی در مغز و بیومارکرهای خون محیطی وجود دارد.

نتیجه این‌که بیان ABL1 tyrosine kinase و پروتئین Cdc42، ابزارهای تشخیصی بالقوه‌ای هستند که به‌عنوان بیومارکرهایی برای بیماران اوتیستیک کاربرد دارند (۴۶).

اتوآنتی‌بادی‌ها

مطالعات نشان داده‌اند که تعدادی از اوتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای اوتیسم در نظر گرفته شوند و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی اوتیسم داشته باشند. اوتوآنتی‌بادی‌ها می‌توانند از سد خونی‌مغزی عبور کرده و با آنتی‌ژن‌های بافت مغز ترکیب شوند و منجر به تشکیل کمپلکس‌های ایمنی شوند که در آسیب نورولوژیکی بافت مغز دخیل هستند (۲۹).

اوتوآنتی‌بادی‌ها به‌عنوان پاتوژن برای مغز جنین عمل می‌کنند. واکنش اوتوآنتی‌بادی‌های مغز با برخی نواحی مغز ممکن است منجر به اختلال عملکرد در ناحیه‌ی موردنظر شوند. آنتی‌بادی‌های پدری ممکن است در تکامل مغز نوزاد با دخالت در پیام رسانی سلولی در مغز در حال تکامل، هم‌چنین بهم زدن الگوهای سازمان‌دهی سیستم عصبی مرکزی و فرآیندهای تکامل نورونی در اوتیسم شرکت داشته باشند (۲۹).

تحت شرایط نرمال، مولکول‌های بزرگ مثل ایمونوگلوبولین G و دیگر اجزاء ایمنی نمی‌توانند از سد خونی‌مغزی رد شوند و وارد مغز شوند. اما عفونت و فاکتورهای محیطی می‌توانند باعث افزایش نفوذپذیری سد خونی‌مغزی شوند. بنابراین این آنتی‌بادی‌ها ممکن است از سد خونی‌مغزی رد شوند و با آنتی‌ژن‌های بافت مغز ترکیب شوند و کمپلکس‌های ایمنی را تشکیل دهند که می‌توانند منجر به آسیب نورول وژیکی بافت مغز و در نهایت تغییرات رفتاری و نواقص شناختی که از مشخصات

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

بارز اوتیسم هستند شوند (۴۷).

سایر بیومارکرها

از دیگر بیومارکرهایی که در اوتیسم کاربرد دارند می‌توان به نسبت روی (Zinc) پلاسمایی به مس سرم اشاره کرد. مشخص شده است که کمبود روی و توکسیسیتی مس و یا به بیانی دیگر، کاهش نسبت روی به مس در اوتیسم دخیل است.

روی نقش مهمی در عملکرد سیستم ایمنی دارد و کمبود آن موجب افزایش استعداد ابتلا به پاتوژن‌های گوناگون می‌گردد. کمبود شدید روی موجب سرکوب عملکرد ایمنی، عفونت و اختلالات عاطفی و نیز نواقص نوروبیولوژیکی در بچه‌ها می‌شود (۴۸).

مشخص شده است که سطوح بالای جیوه در نمونه‌های خون، دندان و ادرار بچه‌های اوتیستیک یافت شده است. اثبات شده است که آلودگی هوا در سن‌فرانسیسکو و تگزاس به شدت با شیوع اوتیسم در ارتباط است، چراکه هوای آلوده حاوی جیوه می‌باشد (۴۸، ۴۹).

یکی دیگر از بیومارکرهای اوتیسم، سطح گلوتامات پلاسما می‌باشد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بیشتر بچه‌های اوتیستیک از نقص در متابولیسم آمینواسیدها رنج می‌برند. همه‌ی تحقیقات حاکی از این است که سطوح بالای گلوتامات پلاسما در اوتیسم وجود دارد. علاوه بر این، سطح پایین گلوتامین نیز گزارش شده است. وضعیت هایپرگلوتاماترژیک منجر به تخریب عصبی و تحریک‌پذیری بیش از حد در اوتیسم می‌شود (۵۰).

بحث و نتیجه‌گیری

همانطور که ذکر شد، ASD دارای اساس نوروبیولوژیکی بسیار پیچیده‌ای است که بطور کامل شفاف‌سازی نشده است. بنابراین بیومارکر اصلی و قطعی که در شناسایی ASD به کار رود هنوز مورد بحث و بررسی است و در عین حال هدف درمانی قطعی برای اوتیسم وجود ندارد (۵۱، ۵۲). در این مطالعه، در میان شمار کثیری از بیومارکرها بررسی شده تنها به بیوکارکرهایی که اختلاف معنی داری ($p<0/05$) داشتند، اشاره گردیده است.

از میان بیومارکرهایی که در اوتیسم وجود دارند، سطح خونی سروتونین به‌عنوان بیومارکر اولیه و بالقوه‌ی اوتیسم شناخته شده است و اهمیت زیادی در تشخیص اوتیسم دارد.

بیومارکرهای استرس‌اکسیداتیو در ادرار، فسفواینوزیتاید فسفات در سلول‌های محیطی مانند لنفوبلاست‌ها، افزایش گلوتامات پلاسمایی، وجود اوتوآنتی‌بادی‌ها در بافت مغز، کاهش نسبت روی پلاسمایی به مس سرم، افزایش جیوه در خون، دندان و ادرار افراد اوتیستیک نیز در تعدادی از مقالات به‌عنوان بیومارکرهای اوتیسم مورد بررسی واقع شده‌اند.

به دلیل اینکه سایتوکاین‌های التهابی در سرم، پلاسما، مغز، مایع مغزی‌نخاعی، مایع آمنیون و PBMC افراد اوتیستیک به وفور یافت می‌شوند، می‌توان نتیجه گرفت که این بیومارکرها در اوتیسم کاربرد بیشتری نسبت به سایر بیومارکرها دارند. مقالات بسیاری ذکر کرده‌اند که سایتوکاین‌های التهابی در سرم، پلاسما و مغز بیش از مایع آمنیون، مایع مغزی‌نخاعی و PBMC در تشخیص اوتیسم کاربرد دارند.

بیومارکرهای نوروآناتومیک که ناهنجاری‌های ساختمانی مغز را آشکار می‌سازند نیز حائز اهمیت هستند و در تشخیص اوتیسم بسیار کاربرد دارند.

هم‌چنین بیومارکرهای ژنتیکی مانند افزایش بیان ژن Slit1 و کاهش بیان ژن‌های ABL1 و Cdc42 در افراد اوتیستیک به اثبات رسیده است و بسیار دقیق هستند و مورد توجه بسیاری از محققان می‌باشند.

لازم به ذکر است که تنها یک بیومارکر را نمی‌توان به منظور تشخیص بیماری اوتیسم در نظر گرفت و با توجه به این که بیومارکرها ابزاری ارزشمند و موثر در تشخیص و درمان بیماری اوتیسم است به منظور تعیین بیومارکرهای اصلی و قطعی ASD، تحقیقات و مطالعات فراوانی مورد نیاز است تا بتوانند ابزاری موثر و کارآمد در تشخیص و درمان بیماری اوتیسم به شمار آیند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

منابع

1. Liu J, Yao L, Zhang W, Xiao Y, Liu L, Gao X, et al. Gray matter abnormalities in pediatric autism spectrum disorder: a meta-analysis with signed differential mapping. Euro Child Adole Psych; 2017:1-13.
2. MacDonald M, Hatfield B, Twardzik E. Child Behaviors of Young Children With Autism Spectrum Disorder Across Play Settings. Adapted Physic Activ Quart; 2017.34(1):19-32.
3. Guo X, Duan X, Long Z, Chen H, Wang Y, Zheng J, et al. Decreased amygdala functional connectivity in adolescents with autism: A resting-state fMRI study. Psychiatry Research: Neuroimaging; 2016.257:47-56.
4. Jiujias M, Kelley E, Hall L. Restricted, Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorder and Obsessive–Compulsive Disorder: A Comparative Review. Child Psych Human Develop; 2017:1-16.
5. Gross C. Defective phosphoinositide metabolism in autism. J Neuro Res; 2017.95(5):1161-73.
6. Christensen DL. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2012. MMWR Surveillance Summaries; 2016;65.
7. Ghaffari MA, Mousavinejad E, Riahi F, Mousavinejad M, Afsharmanesh MR. Increased Serum Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Resistin, and Visfatin in the Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study. Neuro Res Int; 2016.2016.
8. Zhang R, Zhang HF, Han JS, Han SP. Genes related to oxytocin and arginine-vasopressin pathways: associations with autism spectrum disorders. Neuro Bulletin; 2017:1-9.
9. Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. Nature Rev Gene; 2014.15(2):133-41.
10. Choque Olsson N. Social skills group training for children and adolescents with autism spectrum disorder; 2016.
11. Theoharides T, Tsilioni I, Patel A, Doyle R. Atopic diseases and inflammation of the brain in the pathogenesis of autism spectrum disorders. Translational Psych; 2016.6(6):e844.
12. Croonenberghs J, Bosmans E, Deboutte D, Kenis G, Maes M. Activation of the inflammatory response system in autism. Neuropsychobiology; 2002.45(1):1-6.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clinic Immuno; 2005.115(5):911-9.
14. Xu N, Li X, Zhong Y. Inflammatory cytokines: potential biomarkers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. Mediators inflamm; 2015.2015.
15. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. J Immuno; 2005.174(9):5789-95.
16. Li X, Chauhan A, Sheikh AM, Patil S, Chauhan V, Li XM, et al. Elevated immune response in the brain of autistic patients. J Neuroimmunology; 2009.207(1):111-6.
17. Gross C, Nakamoto M, Yao X, Chan CB, Yim SY, Ye K, et al. Excess phosphoinositide 3-kinase subunit synthesis and activity as a novel therapeutic target in fragile X syndrome. J Neuroscience. 2010;30(32):10624-38.
18. Yui K, Tanuma N, Yamada H, Kawasaki Y. Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder. Enviro Sci Pollution Res; 2017.24(10):9635-44.
19. Sharma A, Hoeffer CA, Takayasu Y, Miyawaki T, McBride SM, Klann E, et al. Dysregulation of mTOR signaling in fragile X syndrome. J Neuroscience; 2010.30(2):694-702.
20. Hawkins P, Anderson K, Davidson K, Stephens L. Signalling through Class I PI3Ks in mammalian cells. Biochemical Soc Transa; 2006.34(5):647-62.
21. Vanhaesebroeck B, Whitehead MA, Piñeiro R. Molecules in medicine mini-review: isoforms of PI3K in biology and disease. J Molecul Med; 2016.94(1):5-11.
22. Gotts SJ, Simmons WK, Milbury LA, Wallace GL, Cox RW, Martin A. Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. Brain; 2012:aws160.
23. Patriquin MA, DeRamus T, Libero LE, Laird A, Kana RK. Neuroanatomical and neurofunctional markers of social cognition in autism spectrum disorder. Human Brain Map; 2016.37(11):3957-78.
24. Abrahams BS, Geschwind DH. Connecting genes to brain in the autism spectrum disorders. Arch Neuro; 2010.67(4):395-9.
25. Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, Wheelwright S, Ashwin C, Williams S. The amygdala theory of autism. Neuroscience Biobehav Rev; 2000.24(3):355-64.
26. Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. Microbiome; 2017.5(1):24.
27. Berer K, Krishnamoorthy G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? Acta Neuropathologica; 2012.123(5):639-51.
28. Kamada N, Seo S-U, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nature Rev Immuno; 2013.13(5):321-35.
29. Elamin NE, Al-Ayadhi LY. Brain

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

43. Prasad HC, Zhu C-B, McCauley JL, Samuvel DJ, Ramamoorthy S, Shelton RC, et al. Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 2005.102(32):11545-50.

44. Tokuda F, Matsui H, Yokoyama T, Sando Y. N epsilon-(hexanoyl) lysine, a new oxidative stress marker, is increased in metabolic syndrome, but not in obstructive sleep apnea. American J Med Sci; 2009.338(2):127-33.

45. Blackmon K. Structural MRI biomarkers of shared pathogenesis in autism spectrum disorder and epilepsy. Epilepsy Behav; 2015.47:172-82.

46. Bakos J, Bacova Z, Grant SG, Castejon AM, Ostatnikova D. Are molecules involved in neuritogenesis and axon guidance related to autism pathogenesis? Neuromolecular Med; 2015. 17(3):297-304.

47. Diamond B, Huerta PT, Mina-Osorio P, Kowal C, Volpe BT. Losing your nerves? Maybe it's the antibodies. Nature Rev Immuno; 2009.9(6):449-56.

48. Faber S, Zinn GM, Kern Ii JC, Skip Kingston H. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders. Biomarkers; 2009.14(3):171-80.

49. The Effects of Environmental factors and Immune Deficiency in the Etiology of Autistic Behavior. Razi J Med Sci; 2017.23(153):26-34. (Persian)

50. Ghanizadeh A. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism. Disease Markers; 2013.35(5):281-6.

51. Rossignol DA, Frye RE. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. Molecul Psych; 2012.17(4):389-401.

52. Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nature Rev Gene; 2008.9(5):341-55.

autoantibodies in autism spectrum disorder. Biomarkers; 2014.8(3):345-52.

30. Nordahl CW, Braunschweig D, Iosif A-M, Lee A, Rogers S, Ashwood P, et al. Maternal autoantibodies are associated with abnormal brain enlargement in a subgroup of children with autism spectrum disorder. Brain, Behav Immun; 2013;30:61-5.

31. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. The possible relationship between allergic manifestations and elevated serum levels of brain specific auto-antibodies in autistic children. J Neuroimmunology; 2013.261(1):77-81.

32. Choueiri RN, Zimmerman AW. New Assessments and Treatments in ASD. Current Treat Options Neuro; 2017.19(2):6.

33. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. Neuroscience Bulletin; 2017:1-11.

34. Mahajan R, Mostofsky SH. Neuroimaging endophenotypes in autism spectrum disorder. CNS Spect; 2015.20(04):412-26.

35. Hernandez LM, Rudie JD, Green SA, Bookheimer S, Dapretto M. Neural signatures of autism spectrum disorders: insights into brain network dynamics. Neuropsychopharmacology; 2015.40(1):171-89.

36. Ruggeri B, Sarkans U, Schumann G, Persico AM. Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new. Psychopharmacology; 2014.231(6):1201-16.

37. Li D, Karnath H-O, Xu X. Candidate biomarkers in children with autism spectrum disorder: a review of MRI studies. Neuroscience Bulletin; 2017:1-19.

38. Chiam JTW, Dobson RJB, Kiddle SJ, Sattlecker M. Are blood-based protein biomarkers for Alzheimer's disease also involved in other brain disorders? A systematic review. J Alzheimer's Dis; 2015.43(1):303-14.

39. Gabriele S, Sacco R, Persico AM. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. Euro Neuropsychopharmacology; 2014.24(6):919-29.

40. Veenstra-VanderWeele J, Blakely RD. Networking in autism: leveraging genetic, biomarker and model system findings in the search for new treatments. Neuropsychopharmacology; 2012.37(1):196-212.

41. Persico A. Developmental roles of the serotonin transporter. Experimental models in serotonin transporter research. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.

42. Napolioni V, Lombardi F, Sacco R, Curatolo P, Manzi B, Alessandrelli R, et al. Family-based association study of ITGB3 in autism spectrum disorder and its endophenotypes. Euro J Human Gene; 2011.19(3):353-9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]

A review on the authism with the most approaches on the critical biomarkers

Behnaz Mokhtari, PhD student, Department of Physiology, Iran University of medical Sciences, Tehran, Iran, & Shefa Neuroscience Research Center, Khatam-Ol-anbia Hospital, Tehran, Iran. behnaz.sa.mokhtari@gmail.com
***Fariba Karimzadeh**, Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author). karimzade.f@iums.ac.ir

Abstract
In recent years, more attention has been given to some childhood neurological disorders like include autism. Autism is a disorder that causes difficulties to language skills, the performance of social skills, and represents repetitive, stereotypic movements and non-functional behaviour patterns.
During the 1970s, the prevalence of autism in the United States ranged from 1 to 3 in 10,000. In the early 21st century the prevalence of autism has reached 1 in 150. As the high prevalence and increasing tendency of the prevalent, there is an urgent need to identify the pathophysiological mechanisms that could explain the social behavioral impairments in autism in a unify way. Identifying of biomarkers that have important role in the diagnosis of autism can provide fast and accurate diagnosis and more effective treatments for autistic patients.
As autism contains a wide spectrum disorders and the main involved mechanisms are not clear, this study was aimed to review pathophysiological mechanisms, treatments, diagnostic assessments and biomarkers of autism. Because treatment of peoples who suffer also from autism is a contemporary challenge, it is hoped that by identifying of biomarkers for autism, new and effective therapeutic targets will be achieved.

Keywords: Autism, Biomarkers, Brain

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-06-08]