مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

اختلال میتوکندری در رفتارهای اوتیستیک

بهروز رباط جزی: گروه ایمونولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فاطمه زاهدی عبقری: گروه پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) artmise.2010@yahoo.com

چکیده

اختلالات طیف اوتیسم (Autism Spectrum Disorders-ASD) به گروهی از ناهنجاری‌های رشد عصبی اشاره دارد که با اختلال در ارتباط، مهارت‌های اجتماعی و تماس چشمی با علایق محدودکننده و رفتارهای تکراری مشخص می‌شود. افراد مبتلا به اوتیسم در شرایط حساس واکنش متغیر نشان می‌دهند. برخی از کودکان دارای هوش طبیعی و برخی دیگر دارای ناتوانی ذهنی، ماکروسفالی، میکروسفالی، تأخیر در رشد و یا صرع هستند. این علائم در نوزادی و اوایل کودکی ظاهر می‌شوند و بر عملکرد روزانه تأثیر می‌گذارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تقریباً از هر ۵۴ کودک ۱ نفر تحت تأثیر اختلال طیف اوتیسم قرار دارد. اختلال طیف اوتیسم به‌طور مشخص چهار برابر بیشتر در پسران نسبت به دختران رایج است. انواع مختلفی از تحقیقات نشان داده است که عوامل ژنتیکی و محیطی با ASD در ارتباط هستند. عوامل اصلی حساسیت می‌توانند نقشی اساسی در بروز رفتارهای اوتیستیک داشته باشند. در حال حاضر پاتوژنز دقیق ASD ناشناخته است. چندین فاکتور ژنتیکی مانند جهش‌های DNA میتوکندریایی با رفتارهای اوتیستیک مرتبط است. پایگاه داده‌های PubMed، Science Direct، Elsevier، SID، HGMD، SFARI و AUTDB را برای اختلال عملکرد میتوکندری مرتبط با توسعه رفتارهای اوتیستیک منتشر شده بین ۲۰۱۰ و ۲۰۲۰ جستجو شد. این مطالعه بر برخی ازجنبه‌های بالینی اختلال عملکرد میتوکندری در اختلال طیف اوتیسم متمرکز شده است. بیشتر کودکانی که رفتارهای اوتیستیک دارند، اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو را نشان می‌دهند. یافته‌های منتشر شده تغییرات گسترده‌ای را در سیستم ایمنی و عصبی کودکان با رفتارهای اوتیستیک نشان داده است. شناسایی عوامل وابسته به ASD می‌تواند در مداخله زودهنگام این کودکان در رفع نیازهای روانشناختی کمک کند. این مقاله سعی دارد خلاصه‌ای مفید از مسیرهای حیاتی درگیر در اختلال عملکرد میتوکندری در رفتارهای اوتیستیک ارائه دهد. داده‌های این بررسی دیدگاه گسترده‌ای به عوامل ژنتیکی در اوتیسم خواهد داد.

کلیدواژه‌ها

اوتیسم،

رفتارهای اوتیستیک،

کمپلکس میتوکندری،

سایتوکاپین‌های التهابی،

استرس اکسیداتیو

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۹/۱۱

تاریخ چاپ: ۰۰/۰۱/۲۴

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

شیوه استناد به این مقاله:

Robat-Jazi B, Zahedi Abghari F. Mitochondrial dysfunction in autistic behaviors. Razi J Med Sci. 2021;28(1):109-120.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(1):109-120. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Mitochondrial dysfunction in autistic behaviors

Behrouz Robat-Jazi: Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Fateme Zahedi Abghari: Department of Molecular Medicine, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran (* Corresponding author) artmise.2010@yahoo.com

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) refers to a group of neurodevelopmental abnormalities characterized by impairment in communication, social skills and eye contacts with restrictive interests and repetitive behaviors. Individuals with autism show variable reactions in sensitive situations. Some children have normal intelligence and some have intellectual disability, macrocephaly, microcephaly, developmental delay and/or epilepsy. The symptoms appear in infancy and early childhood and affect daily functioning. Recent studies suggest that approximately 1 in 54 children are affected by an autism spectrum disorder. Autism spectrum disorder is notably four times more common in boys than in girls. Many types of research have revealed that genetic and environmental factors are linked to ASD. Major susceptibility factors can play a critical role in the development of autistic behaviors. It is well accepted that ASD have a strong genetic predisposition; however, genes that cause neuropsychiatric disorders are unknown and more than 100 genes are involved in ASD patients. Several genetic factors, such as mitochondrial DNA (mtDNA) variations, have been linked to autistic behaviors. We searched the PubMed, Science Direct, Elsevier, SID, HGMD, SFARI and AUTDB databases for mitochondrial dysfunction associated with the development of autistic behaviors published between 2010 and 2020. The purpose of the search strategy was to obtain relevant studies that provided appropriate information.

In 1985, Coleman and Blass made the first hypothesis associating ASD with high levels of lactate in the plasma of individuals with autistic behaviors. Studies showed that various biomarkers of mitochondrial disruption (alanine-to-lysine ratio, acylcarnitine) are altered in some cases with ASD. So far, a great deal of research has been carried out in the field of genetics, perinatal factors, immune and environmental factors affecting autistic behaviors, so that in the latest update of genes involved in human and animal models of autism (on AutDB and SFARI.GENE databases), about 2000 genes involved in the etiology of autism and autistic behaviors have been classified. This list contains many genes including mTOR, MECP2 and genes involved in mitochondrial function or responsible for mtDNA maintenance. Several pathogenic variations that cause defects in mitochondrial metabolic pathways can lead to alterations in neuronal circuits and neurotransmitter systems. Protein coding genes of the mitochondria are components of the respiratory oxidative phosphorylation chain. Oxidative phosphorylation is vital to the growing nerve cells. Studies show that the capacity of oxidative phosphorylation in granulocytes is significantly lower in autistic children, in comparison with normal children. There is evidence of modified immune function in neural systems. The antigen-antibody complexes can induce immune cell

Keywords

Autism,
Autistic Behaviors,
Mitochondrial Complexes,
Inflammatory Cytokines,
Oxidative Stress

Received: 01/12/2020

Published: 13/04/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

migration and stimulate neuro-inflammation. Several investigations revealed that an immune abnormality during pregnancy or postnatal environment results in psychiatric disorders.

Immune system irregularities, including defects in T cell responses or Th1/Th2 cytokines, have been reported in individuals with psychiatric disorders, proposing that unusual immune functions in the brain may play an important role in a significant subset of children with autism. Furthermore, Interferons can also induce the expression of more than 300 genes, some of which are mitochondrial genes and some are nuclear genes involved in regulating mitochondrial function. Glucocorticoids can inhibit the production of certain cytokines, such as TNF-α, IL-2, IL-6, IL1β and IL-8, and also can alter the production of anti-inflammatory cytokines, such as IL-10, IL-4, and growth factor-β. Besides, nuclear- or mitochondrial-encoded oxidative phosphorylation subunits (OXPHOS) are regulated by glucocorticoids that their receptors have been identified in the mitochondria. In summary, immune system disorders can impair prenatal brain development or postnatal brain function, so that they can create causality with the ASD phenotype. Also, some maternal allergies during pregnancy, such as exposure to infections, can cause persistent and long-term changes in mitochondrial functions that can lead to autism-like behaviors.

This study focused on some clinical aspects of mitochondrial dysfunction in ASD. Most children with autistic behaviors indicate mitochondrial dysfunction and enhanced oxidative stress. Published findings have revealed broad alterations in the immune and nervous systems of children with autistic behaviors. Detection of dependent factors related to ASD can help in the early intervention of these children to address psychological requirements. This article tries to give a useful summary of critical pathways involved in mitochondrial dysfunction in autistic behaviors. Data of this review will give a wide perspective to genetic factors in autism.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Robat-Jazi B, Zahedi Abghari F. Mitochondrial dysfunction in autistic behaviors. Razi J Med Sci. 2021;28(1):109-120.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

مقدمه

اختلال طیف اوتیسم، دسته‌ای از اختلالات رفتاری محدود شونده‌ای است که اخیراً رشد چشمگیری را در جوامع پیشرفته نشان می‌دهد به‌طوری‌که شیوع آن در کشورهای پیشرفته (که حدود ۱ در هر ۵۴ کودک می‌باشد) و کشور ما روز به روز در حال افزایش است (۱). این اختلال با علائمی نظیر اختلالات تکاملی عصبی، اختلال در شناخت و ادراک اجتماعی، علایق تکراری و محدود شونده در سنین حدود ۳ سالگی شناخته می‌شود (۱). مطالعات نشان می‌دهند که خطر عود مجدد تا ۸ درصد نیز محاسبه شده است (۲). این اختلال در جنس مذکر ۴ برابر جنس مؤنث رخ می‌دهد (۳). در دهه گذشته تغییرات شگرفی در پیش نویس جدید (۴) کتابچه راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی رفتارهای اوتیستیک ایجاد شده است (DSM-5، www.dsm5.org). در واقع، اصلاحات پیشنهادی نسخه قبلی، شناسایی دو حوزه اختلال (ارتباطات و تعاملات اجتماعی و رفتار تکراری محدود شونده) به جای سه اختلال (ارتباطات و تعاملات اجتماعی و رفتار تکراری محدود شونده، علایق و فعالیت‌های خاص و غیر نرمال) می‌باشد (۵). اختلال طیف اوتیسم به صورت کلی به دو زیرگروه اوتیسم سندرومیک و اوتیسم غیر سندرومیک تقسیم می‌شود، اختلال و رفتارهای اوتیستیک که در غالب سندروم مشاهده می‌شوند می‌توانند در بستر بیماری‌های دیگری مانند اضطراب و افسردگی، اختلال کمبود توجه / بیش فعالی، اختلال وسواس اجباری، صرع و بی‌نظمی سیستم ایمنی مشاهده شوند (۴). ماهیت مولکولی اوتیسم سندرومیک به‌طور دقیق در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است و ارتباط معناداری بین عملکرد ژن‌های سندروم اوتیسم و اختلال سیناپس‌های مغزی یافت شده است (۶- ۷). یافتن علت دقیق مولکولی با در نظر گرفتن عوامل ژنتیکی و محیطی در کنار هم بسیار پیچیده است. اخیراً، با پیشرفت در علم ژنومیک و ایمونولوژی امکان مطالعه اختلالات طیف اوتیسم در سطح پیشرفته فراهم شده است. شناسایی ژن‌ها و مسیرهای سیگنالینگی که اختلال در آن‌ها به توضیح تنوع بالینی- رفتاری بیماران کمک می‌کند، توانسته فرصت‌های احتمالی برای گزینه‌های درمانی بهتر را ایجاد کند (۱۰-۸). چندین شواهد نشان می‌دهد که بی‌نظمی سیستم ایمنی به دلیل اختلالات میتوکندری درکنار جهش‌های ژن‌های درگیر در توسعه عصبی و انعطاف‌پذیری سیناپسی با علائم بالینی کودکان اوتیستیک مرتبط است (۲۰-۱۱). علاوه بر این، نقش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی در حمایت از این یافته‌ها گزارش شده است. جالب اینجاست که ممکن است ارتباطی بین تجمع رادیکال‌های اکسیژن و اختلال عملکرد ایمنی و در نهایت رفتارهای اوتیستیک وجود داشته باشد (۲۵-۲۱).

روش کار

در این تحقیق مقالات در زمینه تأثیرات اختلالات میتوکندری و تأثیر آن بر سیستم ایمنی و عصبی کودکان دارای رفتارهای اوتیستیک مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به عبارت دقیق‌تر مهم‌ترین مقالات مرتبط از سال ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۰ از طریق پایگاه داده AUTDB PubMed, Science Direct, Elsevier, SID, HGMD, SFARI, جمع‌آوری و مطالعه شدند. در این مقاله تمرکز بر ارایه نتایج مقالات معتبر (پژوهشی اصیل، متاآنالیز، مروری) در زمینه تأثیر اختلالات میتوکندی و سیستم ایمنی مختل شده به واسطه آن در رفتارهای اوتیستیک می‌باشد. جست و جوی مقالات بر اساس کلمات کلیدی، اوتیسم، رفتارهای اوتیستیک، کمپلکس میتوکندری، سایتوکاین‌های التهابی، استرس اکسیداتیو انجام شد. به دلیل گستردگی مقالات در این زمینه برآن شدیم که مفیدترین اطلاعات جمع‌آوری و ارایه گردد.

نقش میتوکندری در سیستم عصبی_مغزی

میتوکندری از جمله نخستین اندامک‌های سلولی است که ارتباط آن با بیماری مختلف انسانی مشخص شده است.

بررسی‌های مذکور موجب شد که پژوهش‌هایی بر بیماری‌های میتوکندری متمرکز شود (۲۶). در دهه ۱۹۸۰ توالی نوکلئوتیدی میتوکندری DNAانسان و موش گزارش شد و چند سال بعد اولین جهش بیماری‌زای این اندامک کشف شد (۲۷- ۲۸). میتوکندری دارای ۳۷ ژن است که ۱۳ ژن آن رمز

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

کننده پلی پپتیدهایی مانند سیتوکروم b، سیتوکروم اکسیداز هستند که همگی از اجزای زنجیره تنفسی فسفریلاسیون اکسیداتیو می‌باشند. فسفریلاسیون اکسیداتیو فرایند بیوشیمیایی مسئول برای تولید ATP موردنیاز است این فرایند توسط ۵ کمپلکس آنزیمی درون میتوکندری تنظیم می‌گردد. عدم تعادل بین ساخت گونه‌های واکنش اکسیژن / نیتروژن و توانایی سلول برای جلوگیری از اثرات مخرب آن‌ها، دلیلی بر ایجاد استرس اکسیداتیو است.

ناهنجاری‌های میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در روند پیری، آسیب‌های عصبی، آتاکسی، صرع، انسفالوپاتی، اسیدوز لاکتیک و علایم شبه سکته و فلج موقتی، دیابت و ناشنوایی و غیره دارند (۲۴- ۲۹). تجمع غیرمعمول گونه‌های واکنش اکسیژن / نیتروژن و تشکیل سوپراکسید (که نقش طبیعی و مهمی در سیگنالینگ سلول و هموستاز دارد) می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو شود (۳۰)، تجمع آن‌ها ممکن است باعث آسیب به ساختارهای سلولی شود، سوپراکسید بلافاصله توسط سوپراکسید دیسموتازها به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شود (۲۵). وجود پراکسید هیدروژن ممکن است برای سلول‌ها سمی باشد، زیرا می‌تواند از غشای سلول عبور کرده و به DNA آسیب برساند.

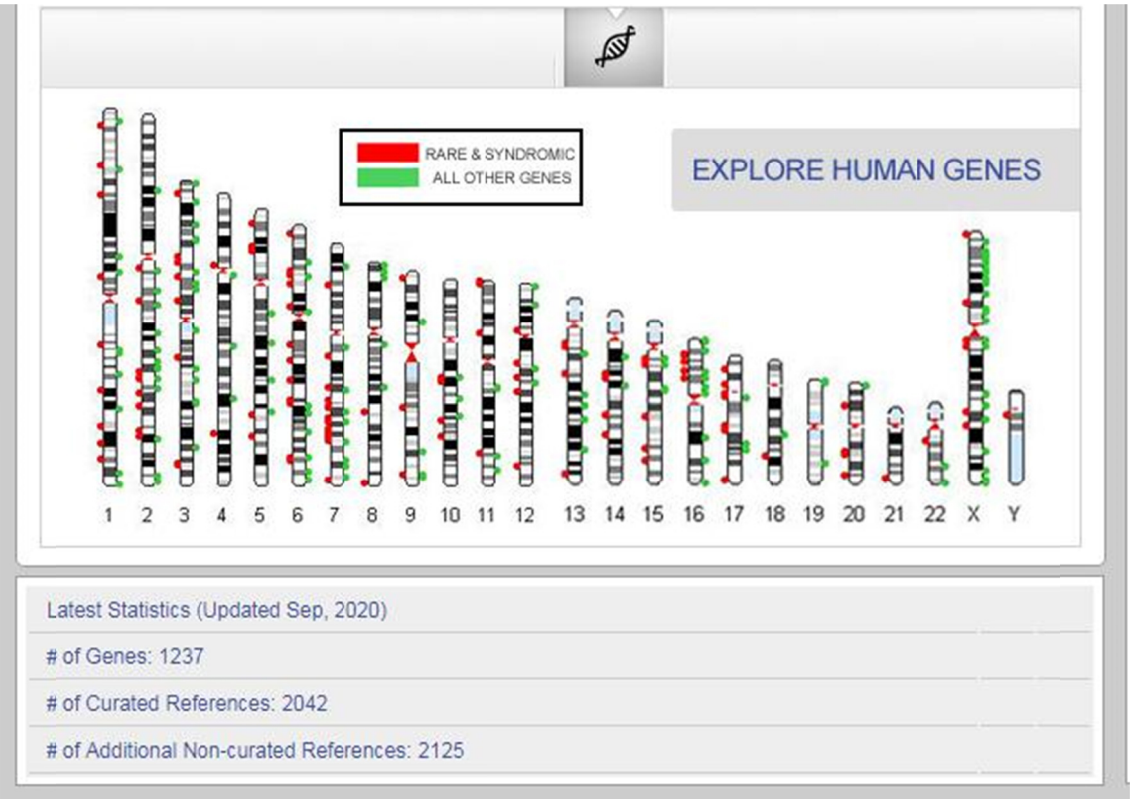
مغز یکی از مصرف‌کننده‌های اصلی اکسیژن است؛ بنابراین، مقادیر زیادی گونه‌های واکنش اکسیژن در چندین منطقه مغز تجمع می‌یابد. با وجود این، حداقل در برخی شرایط، مکانیسم‌های محافظتی نسبتاً ضعیف وجود دارد. به همین دلیل، مغز ممکن است نسبت به حملات ناشی از تجمع رادیکال‌ها بسیار حساس باشد (۲۵). علاوه بر این، میتوکندری نقش مهمی در هموستاز کلسیم و سیگنالینگ و تنظیم آپوپتوز دارد (۳۱). سلول‌های عصبی در حال رشد به فسفوریلاسیون اکسیداتیو برای فرآیندهای مهم رشد نیاز حیاتی دارند، مغز نابالغ به‌طور منحصر به فرد در برابر نقص در ظرفیت انرژی زیستی آسیب‌پذیر است (۳۱- ۳۲)؛ بنابراین، اختلالات میتوکندری ممکن است به انواع اختلالات عصبی رشد منجر شود (۳۲). تاکنون تحقیقات بسیاری در زمینه ژنتیک، ایمنی و عوامل محیطی مؤثر بر رفتارهای اوتیستیک انجام شده است به‌طوری‌که در آخرین به‌روزرسانی ژن‌های درگیر در مدل‌های انسانی و حیوانی اوتیسم (Mus Musculus، Rattus Norvegicus، Drosophila Melanogaster و Rerio Danio) در دیتابیس‌های (http://autism.mindspec.org/autdb/AMHome.do) AutDB و SFARI.GENE حدود ۲۰۰۰ ژن و 2200 CNV(تغییرات تعداد کپی در ژنوم) درگیر در سبب‌شناسی اوتیسم را طبقه‌بندی نموده است (شکل ۱) (۳۳).

در این لیست ژن‌های بسیاری از جمله موارد زیر که در متابولیسم میتوکندری دخالت می‌کنند، گنجانده شده است:

- Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, brain), member 14
- IMP2 inner mitochondrial membrane peptidase-like
- solute carrier family 25 (mitochondrial carrier, Aralar), member 12
- Solute carrier family 25 (mitochondrial carrier; phosphate carrier), member 24

همچنین مطالعات نشان می‌دهند که تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ دخیل در توسعه نورونی مانند مسیر سیگنالینگ mTOR در تعدادی از فرایندهای بیولوژیکی پایین دست از جمله ساخت پروتئین، اتوفاژی، بیوژنز ریبوزوم و فعال سازی رونویسی که منجر به بیوژنز لیزوزوم یا متابولیسم میتوکندری می‌شود، دخالت می‌کند (۳۴). مشاهده شده است که در بررسی بافت مغزی مدل‌های موشی پس از مرگ، کاهش اتوفاژی عصبی تنظیم شده با mTOR با عدم گردش میتوکندری اتوفاژیک در نمونه‌های مغز دارای اختلالات طیف اوتیسم سازگار است (۳۵). در مطالعه‌ی که توسط تانگ و همکاران انجام شد، کاهش سطح کمپلکس‌های پروتئینی زنجیره تنفسی، کاهش فعالیت‌های کمپلکس ۱ و ۴ میتوکندری، کاهش آنزیم آنتی‌اکسیدانی میتوکندری سوپر اکسید دسموتاز و افزایش آسیب DNA اکسیداتیو در قشر گیجگاهی BA21 پس از مرگ (منطقه‌ی سیناپسی آسیب‌دیده در اختلالات طیف اوتیسم) در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد (۳۶). همچنین سطح پروتئین‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]



شکل ۱- لوکوس ژن های دخیل در سبب شناسی ASD

همجوشی (Mfn1، Mfn2 و Opa1) در بیماران اختلالات طیف اوتیسم کاهش یافت که نشان‌دهنده تغییرات فعالیت میتوکندری در مغز کودکان با اختلالات طیف اوتیسم است (۳۶).

همچنین مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی سندرم Rett که با اختلالات و رفتارهای پیشرو نده شدید اوتیسم در کودکان دختر شناخته می‌شود، نشان می‌دهد که با اختلال در ژن *MECP2* کاهش کارایی سیستم انتقال الکترون میتوکندری و زنجیره تنفسی در سلول‌های مغزی و سلول‌های هیپوکامپ و میکروگلیا ایجاد می‌شود (۳۷- ۳۸). اولین بار ارتباط اختلالات میتوکندری و اختلالات طیف اوتیسم در سال ۱۹۸۵ یافت شد که در آن فاکتور تغییریافته اسیدوز لاکتیک در ۴ کودک مبتلا به رفتارهای مشابه اوتیسم مشاهده شد. یکی از این چهار بیمار نیز دارای هایپراوریسمی و هایپراوریکوسوری بودند. در آن زمان نویسندگان این نتیجه را گرفتند که این بیماران احتمالاً با زیرگروهی از سندرم اوتیسم همراه با خطاهای مادرزادی متابولیسم کربوهیدرات درگیر می‌باشند (۳۹). در مطالعه‌ای که توسط ریچارد و همکاران بر روی ۱۳۳ کودک مبتلا به اوتیسم انجام شد نشان داد که بیومارکرهایی مانند لاکتات، آلانین، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب (کارنیتین) و نسبت آلانین به لیزین، کراتین کیناز، ترانس آمیناز آسپارتات قابلیت ارزیابی آسیب میتوکندری در کودکان اوتیستیک را دارند، نتایج به دست آمده از این ایده حمایت کردند که اختلالات تولید انرژی ممکن است زیرمجموعه‌ی قابل‌توجهی از کودکان مبتلا به اوتیسم را تحت تأثیر قرار دهد (۴۰). چندین نویسنده نیز ناهنجاری‌های ژنتیکی در مسیرهای ساخت گلوتاتیون درکوکان اوتیسم را گزارش کرده‌اند (۴۱- ۴۲) و برخی از نویسندگان اختلالات ایجاد شده در این مسیر سیگنالینگ را با شدت رفتارهای اوتیستیک مرتبط دانسته‌اند (۴۳- ۴۴). همچنین به نظر می‌رسد میزان ذخیره گلوتاتیون در میتوکندری در برخی از کودکان با علایم اوتیسم در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته است که در ارتباط با افزایش استرس اکسیداتیو می‌باشد (۴۵- ۴۶). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۴ انجام شد نشان داد که

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

ظرفیت فسفوریلاسیون اکسیداتیو گرانولوسیت‌ها در کودکان اوتیسم ۳ برابر کمتر از کودکان نرمال بود. افزایش فاکتورهای استرس اکسیداتیو، تولید گونه‌های اکسیژن واکنش دهنده در سلول‌های کودکان مبتلا به اوتیسم مشهود بود (۱۹).

جالب اینجاست که ممکن است ارتباطی بین تجمع رادیکال‌های اکسیژن و اختلال عملکرد ایمنی وجود داشته باشد. چندین شواهد نشان می‌دهد که بی‌نظمی سیستم ایمنی به دلیل اختلال در میتوکندری ممکن است منجر به اختلالات طیف اوتیسم شود یا حداقل به آن کمک کند.

نقش میتوکندری در سیستم ایمنی کودکان با اختلالات رفتاری مشابه اوتیسم

استرس اکسیداتیو مزمن زمانی ایجاد می‌شود که تولید گونه‌های واکنش‌پذیر نیتروژن و اکسیژن فعال بیش از توانایی پاک‌سازی آنتی‌اکسیدان‌های سلولی مانند گلوتاتیون و سیستم‌های تیوردوکسین باشد (۴۷). مطالعات زیادی بر این باور هستند که تغییرعملکرد میتوکندری با اختلالات عصبی و التهابی همراه می‌باشد. درک اخیر نشان می‌دهد که گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن تولید شده توسط میتوکندری آسیب‌دیده، منجر به فعال شدن مسیر التهابی تولید سیتوکین های غیر ضروری می‌گردد. اختلال در عملکرد میتوکندری و استرس اکسیداتیو که در برخی از افراد مبتلا به اسکیزوفرنی یافت

می‌شود، می‌تواند به بی‌نظمی سیستم ایمنی یا التهاب مربوط باشد، زیرا میتوکندری هدف اصلی آسیب ناشی از التهاب است (۴۸). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که متابولیسم میتوکندری ممکن است نقش مهمی در کنترل عملکرد هموستاتیک سلول‌های ایمنی داشته باشد (۴۹). به صورت طبیعی، اندامک میتوکندری تحت تأثیر سیستم ایمنی ذاتی بدن عمل می‌کند. مطالعات براین باورند که اگر میتوکندری تحت تأثیر استرس باشد، فاکتورهای خاصی مانند کاردیولیپین و حتی DNA میتوکندری را آزاد می‌کند که توسط سیستم ایمنی به عنوان آسیب سلولی ایجاد شده به دلیل عفونت، احساس می‌شوند؛ اما در شرایط پاتولوژیک، فعال شدن غیر طبیعی سیستم ایمنی ذاتی توسط میتوکندری آسیب‌دیده منجر به بیماری‌های التهابی می‌شود (۵۰).DNA میتوکندری حاوی دی نوکلئوتیدهای CpG غیرمتیله است که همین امر منجر به شباهت بیشتر آن با DNA باکتری می‌شود که نتیجه آن فعال شدن Toll-Like Receptor 9 است. همچنین پروتئین‌های ساخته شده در میتوکندری با فرمیل متیونین (مشابه آن چه که درباکتری وجود دارد) شروع می‌شوند. پپتیدهای حاوی N-formyl Methionine از میتوکندری به گیرنده های پپتید Formyl، FPR1 و FPRL1 متصل می‌شوند و ایمنی ذاتی را فعال می‌کنند (۵۱-۵۲)؛ اما DNA میتوکندری حاوی نوکلئوتیدهای اکسیداتیو آسیب‌دیده، می‌تواند خود به تنهایی در آغاز التهاب نقش حیاتی ایفا کند، در حالی که DNA هسته ای قادر به القا پاسخ های التهابی نیست (۲۳- ۵۳). شواهدی از پاسخ های ایمنی غیر طبیعی در برابر چندین آنتی ژن در کودکان آسیب‌پذیر از نظر ژنتیکی در اختلالات طیف اوتیسم وجود دارد. چندین اختلال ایمنی در بیماران مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم توصیف شده است، از جمله تجمع غیر طبیعی لنفوسیت های T در بافت هایی مانند دستگاه گوارش، کاهش تعداد سلول‌های T (CD4+) در گردش خون، پاسخ دهی غیر طبیعی به لنفوسیت ها و تولید غیرطبیعی سیتوکین های Th1 و Th2 مانند فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترفرون گاما هستند (۵۴- ۵۵). این ناهنجاری‌های ایمونولوژیک موجود در اختلالات طیف اوتیسم می‌تواند با بر هم زدن تعادل ظریف بین سیستم ایمنی بدن، فاکتورهای رشد عصبی، سلول‌های بنیادی عصبی و انتقال دهنده های عصبی، به رشد و تکامل غیر طبیعی مغز منجر شود. عفونت مادر یک عامل خطر محیطی برای اسکیزوفرنی و اوتیسم است (۵۶- ۵۷). داده های ارائه شده توسط اسمیت و همکاران این یافته را تایید می‌کند که عفونت مادر باعث ایجاد رفتارهای مشابه اوتیسم وتغییر بیان ژن در فرزندان موش باردار می‌شود در واقع فرضیه اختلال عملکرد سیستم ایمنی بدن و رشد و عملکرد غیر طبیعی مغز توسط تزریق یک RNA دو رشته ای (I: C) به موش های باردار که توانست یک مدل موش اوتیسم ایجاد کند، اثبات شد. در این تحقیق IL-6 به عنوان واسطه اصلی اثرات فعال سازی سیستم ایمنی مادر در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

رشد مغز جنین شناسایی شد (۵۸). در انسان، پاردو و همکارانش آسیب شناسی عصبی مغز بیماران مبتلا به اوتیسم را مطالعه کردند و حضور سیستم عصبی-ایمنی ذاتی را در بافت مغز و مایع مغزی نخاعی بیماران مبتلا به اوتیسم نشان دادند،

یافته‌هایی که این نظر را پشتیبانی می‌کنند که ناهنجاری‌های عصبی- ایمنی در مغز بیماران اوتیسم رخ می‌دهد و ممکن است به تنوع فنوتیپ های اوتیسم کمک کند. همچنین در این مطالعه میکروگلیا و آستروگلیای فعال شده و افزایش سطح سیتوکین ها (به عنوان مثال، IL-6، IFN و MCP-1) در ماده خاکستری و سفید مغزی مشاهده شد و ارزیابی مشخصات سیتوکین ها به عنوان یک رویکرد بالقوه برای شناسایی و آنالیز میزان پاسخ های التهابی در این بیماران معرفی شد (۵۹). اختلالات در عملکرد زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی در ماکروفاژها و میکروگلیاهای مغزی در اختلالات رفتاری شبه اوتیسم و اسکیزوفرنی در مطالعات حیوانات مدل مشاهده شده است. افزایش سطوح مارکرهای استرس اکسیداتیو سرم (TBAR و محتوای کربونیل پروتئین) و سیتوکین های التهابی (IL-6)در مراحل اولیه و اواخر اسکیزوفرنی در این گونه مطالعات گزارش شده است (۶۰).

همان طور که ذکر شد میتوکندری نقش مهمی در تنظیم سیستم ایمنی بدن دارد. اینترفرون ها می‌توانند بیان بیش از ۳۰۰ ژن را که برخی از آن‌ها ژن‌های میتوکندری و برخی ژن‌های هسته ایی دخیل در تنظیم عملکرد میتوکندری هستند را القا کنند. گلوکوکورتیکوئیدها مانع تولید سیتوکین های پیش التهابی، کموکین ها و گیرنده های سیتوکین، از جمله TNF-α، IL-2، IL-6، IL1β و IL-8 می‌شوند. آن‌ها همچنین تولید سیتوکین های ضد التهابی، از جمله IL-10، IL-4 و فاکتور رشد-β را تغییر می‌دهند (۶۱- ۶۲). همچنین زیر واحد های فسفریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) کد شده توسط هسته و یا میتوکندری از طریق گلوکوکورتیکوئیدها تنظیم می‌شوند و گیرنده های آن‌ها در میتوکندری شناسایی شده است. به‌طور خلاصه، بی‌نظمی سیستم ایمنی بدن ممکن است در ایجاد مکانیسم‌های واسطه ایمنی نقش داشته باشد که می‌تواند به رشد مغز قبل از تولد یا عملکرد مغز پس از تولد آسیب برساند، بنابراین می‌توانند رابطه علیتی با فنوتیپ اختلالات طیف اوتیسم ایجاد کنند (۶۲). همچنین، برخی از حساسیت های دوران بارداری مادر مانند قرار گرفتن در معرض عفونت ها، باعث ایجاد تغییرات مداوم و طولانی مدت در عملکردهای میتوکندری ایجاد رفتارهای شبه اوتیسم می‌شود (۸).

نتیجه‌گیری

اوتیسم یک بیماری بسیار هتروژن است که عوامل ژنتیکی و محیطی می‌توانند در شدت بیماری دخالت داشته باشد. بسیاری مطالعات این یافته را اثبات کردند که اختلالات اوتیسم را می توان با یک بیماری میتوکندری مشخص تشخیص داد. کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم و بیماری میتوکندری ممکن است دارای ویژگی های بالینی خاصی مانند خستگی، اختلالات دستگاه گوارش، انواع غیرمعمول رشد عصبی، تشنج / صرع و تأخیر حرکتی باشند. تحقیقات بیشتر در مورد اختلال عملکرد میتوکندری و فعالیت زنجیره انتقال الکترون نشان می‌دهد که این ناهنجاری می‌تواند تعداد بسیار بیشتری از کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم را تحت تأثیر قرار دهد. تحقیقات اخیر نوعی اختلال در عملکرد میتوکندری را شناسایی کرده است که در آن فعالیت زنجیره انتقال الکترون به‌طور قابل توجهی تغییر می‌یابد (جدول ۱). مطالعات نشان می‌دهند که علاوه بر لاکتات، نسبت لاکتات به پیروات، آلانین، کراتین کیناز، آمونیاک، آسپارتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در کودکان دارای رفتارهای اوتیستیک افزایش می‌یابد همچنین میزان کارنیتین کاهش می‌یابد. همچنین مطالعات دیگر که عملکرد زنجیره انتقال الکترون را مستقیماً اندازه گیری می‌کند، نرخ بسیار بالایی از

ناهنجاری ها را نشان می‌دهند. به عنوان مثال، در مطالعه بر روی سلول‌های ایمنی، فعالیت غیر طبیعی عملکرد زنجیره انتقال الکترون در بیشتر لنفوسیت ها و گرانولوسیت های کودکان اوتیستیک مشاهده شد (۱۹)؛ بنابراین می توان نتیجه گرفت که میتوکندری به وضوح یک هدف مولکولی جدید است که می‌تواند در درک علت اختلالات طیف اوتیسم و

درمان‌هایی که ممکن است عملکرد کودکان مبتلا به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

جدول ۱- برخی از مطالعات انجام شده بر روی اختلالات میتوکندری در بیماران مبتلا به طیف رفتاری اوتیسم

تعداد بیمار	نوع اختلال میتوکندری	نویسنده
۲۸	اختلال کمپلکس ۱ و ۵ اختلالات متابولیک اختلال فسفریلاسیون اکسیداتیو تخلیه DNAمیتوکندری ماهیچه	Shoffner 2010 (14)
۱۰	اختلال کمپلکی ۱ و ۳ و ۴ و ۵ اختلالات متابولیک اختلال فسفریلاسیون اکسیداتیو حذف و تغییرات نسخه در نوکیوتیدهای میتوکندری	Cecilia Giulivi 2010 (12)
۴۵۵	ژنوتایپینگ *SLC25A12****	Chien WH 2010 (11)
۳۴۶	ژنوتایپینگ *SLC25A12*	Palmieri 2010 (13)
۶۷	کمپلکس های مختلف** اختلالات گسترده عصبی اختلال فسفریلاسیون اکسیداتیو	Eleonora Napoli 2013 (19)
۷۵	افزایش لاکتات مغزی اختلالات کمپلس میتوکندری	Suzanne Goh 2015 (18)
۲۵	افزایش گونه های واکنش پذیر اکسیژن اختلال گلیکولیز اختلال تنظیم uncoupling protein 2	Shannon 2014 (15)
۱۰	اختلال کمپلکس ۱-۵ عدم تعادل در میکروبیوم در تولید بوتیرات ، اختلالات دستگاه گوارش	Shannon 2017 (16)
۱۲۲	صرع،اختلالات بینایی وجود موتاسیون های پاتوژنیک mtDNA	Palleja 2018) (20)
۱۲	افزایش DNA میتوکندریایی استرس اکسیداتیو زیاد بیان زیاد ژن *MFN2*	Manuel Carrasco 2019 (17)

**وجود جهش های مختلف در ژن های CYTB ، ND1-2-3،COX2،ATP6 ،RNR2

*** ژن SLC25A12 یک پروتئین حامل اتصال دهنده کلسیم را رمزگذاری می کند که در میتوکندری قرار دارد و در تبادل آسپارتات با گلوتامات در غشای داخلی میتوکندری نقش دارد.

اختلالات طیف اوتیسم را بهبود بخشد، مفید باشد.

بنابراین با توجه پژوهش های انجام شده در سال های اخیر، به نظر می‌رسد شواهد روشنی وجود دارد که میتوکندری در در پاتوفیزیولوژی اختلالات طیف اوتیسم از طریق اختلال در سیستم ایمنی و یا اختلال در مسیرهای حیاتی تکامل مغز و سازوکار نورون های عصبی نقش دارد، اگرچه در اغلب موارد دلیل اصلی ایجاد ناهنجاری در عملکرد میتوکندری مشخص نیست ولی در بسیاری از کودکان دارای اختلالات طیف اوتیسم شواهد بالینی، بیوشیمیایی و یا نوروپاتولوژیک مبنی بر تغییرعملکرد میتوکندری وجود دارد. در بعضی از بیماران، این علائم از جهش‌های نادر در DNA میتوکندری، یا جهش ها یا بازآرایی های کروموزومی تأثیرگذار در مکان‌های هسته ای درگیر در عملکرد میتوکندری و / یا متابولیسم انرژی ناشی می‌شود. در این چارچوب، عملکرد میتوکندری می‌تواند رفتار غیرطبیعی مشابه با اوتیسم را پس از تولد ایجاد کند. درک نقش های میتوکندری در اوتیسم که به‌طور تدریجی در سال های اخیر به دست آمده است، به زودی به محققان و پزشکان این امکان را می‌دهد تا رویکردهای درمانی و شاید حتی پیشگیرانه را بر اساس پاتوفیزیولوژیک بیماران اوتیسم طراحی کنند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

References

1. Association AP. American psychiatric association. 2019.
2. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. Pediatrics. 2004;113(5):e472-86.
3. Prevalence of autism spectrum disorders--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network , 14 sites, United States, 2008. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries (Washington, DC: 2002). 2012;61(3):1-19.
4. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
5. Gibbs V, Aldridge F, Chandler F, Witzlsperger E, Smith K. Brief report: an exploratory study comparing diagnostic outcomes for autism spectrum disorders under DSM-IV-TR with the proposed DSM-5 revision. Journal of autism and developmental disorders. 2012;6(8):42-1750.
6. Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. Genetics in medicine : official journal of the Am College Med Gen. 2011;13(4):278-94.
7. Schaaf CP, Zoghbi HY. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. Neuron. 2011;70(5):806-8.
8. Zahedi Abghari F, Akouchekian M. The Effects of Environmental factors and Immune Deficiency in the Etiology of Autistic Behavior . Razi J Med Sci. 2017;23(153):26-34. (Persian)
9. Meltzer A, Van de Water J. The role of the immune system in autism spectrum disorder. Neuropsychopharmacology. 2017;42(1):284-98.
10. Zahedi Abghari F, Moradi Y, Akouchekian M. PTEN gene mutations in patients with macrocephaly and classic autism: A systematic review. Med J Islam Repub Iran. 2019;33:10.
11. Chien WH, Wu YY, Gau SS, Huang YS, Soong WT, Chiu YN, et al. Association study of the SLC25A12 gene and autism in Han Chinese in Taiwan. Progress Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(1):189-92.
12. Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, Ross-Inta C, Wong S, Hertz-Picciotto I, et al. Mitochondrial dysfunction in autism. JAMA. 2010;304(21):2389-96.
13. Palmieri L, Papaleo V, Porcelli V, Scarcia P, Gaita L, Sacco R, et al. Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1. Mol Psychiatry. 2010;15(1):38-52.
14. Shoffner J, Hyams L, Langley GN, Cossette S, Mylacraine L, Dale J, et al. Fever plus mitochondrial disease could be risk factors for autistic regression. J Child Neurol. 2010;25(4):429-34.
15. Rose S, Frye RE, Slattery J, Wynne R, Tippett M, Pavliv O, et al. Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autism lymphoblastoid cell lines in a well-matched case control cohort. PloS One. 2014;9(1):e85436.
16. Rose S, Bennuri SC, Murray KF, Buie T, Winter H, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: A blinded case-control study . PloS One. 2017;12(10):e0186377.
17. Carrasco M, Salazar C, Tiznado W, Ruiz LM. Alterations of Mitochondrial Biology in the Oral Mucosa of Chilean Children with Autism Spectrum Disorder (ASD). Cells. 2019;8(4).
18. Goh S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder: evidence from brain imaging. JAMA psychiatry. 2014;71(6):665-71.
19. Napoli E, Wong S, Hertz-Picciotto I, Giulivi C. Deficits in bioenergetics and impaired immune response in granulocytes from children with autism. Pediatrics. 2014;133(5):e1405-e10.
20. Valiente-Pallejà A, Torrell H, Muntané G, Cortés MJ, Martínez-Leal R, Abasolo N, et al. Genetic and clinical evidence of mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder and intellectual disability. Hum Mol Gen. 2018;27(5):891-900.
21. Akouchekian M, Hakim Shooshtari M, Heidary H, Zahedi Abghari F, Moeinian P. The causative variants of amyloidosis in the autism. Int J Neurosci. 2019;129(1):10-5.
22. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2012;17(3):290-314.
23. Collins LV, Hajizadeh S, Holme E, Jonsson IM, Tarkowski A. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. J Leukocyte Biol. 2004;75(6):995-1000.
24. H Reddy P, P Reddy T. Mitochondria as a therapeutic target for aging and neurodegenerative diseases. Curr Alzheimer Res. 2011;8(4):393-409.
25. Popa-Wagner A, Mitran S, Sivanesan S, Chang E, Buga A-M. ROS and brain diseases: the good, the bad, and the ugly. Oxid Med Cell Long. 2013;2013.
26. Lander ES, Lodish H. Mitochondrial diseases: gene mapping and gene therapy. Cell (Cambridge). 1990;61(6):925-6.
27. McFarland R, Elson JL, Taylor RW, Howell N, Turnbull DM. Assigning pathogenicity to mitochondrial tRNA mutations: when 'definitely maybe'is not good enough. Trends Gene. 2004;20(1.۶-۵۹۱:(۲
28. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature. 1988;331(6158):717-9.
29. Swerdlow RH. Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. Biochimica et Biophysica

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

Acta (BBA)-Mol Bas Dis. 2011;1812(12):1630-9.
30. Georgieva E, Ivanova D, Zhelev Z, Bakalova R, Gulubova M, Aoki I. Mitochondrial dysfunction and redox imbalance as a diagnostic marker of "free radical diseases". Anticancer Res. 2017;37(10):5373-81.
31. Valenti D, de Bari L, De Filippis B, Henrion-Caude A, Vacca RA. Mitochondrial dysfunction as a central actor in intellectual disability-related diseases: an overview of Down syndrome, autism, Fragile X and Rett syndrome. Neurosci Biobehav Rev. 2014;46 Pt 2:202-17.
32. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2012;17(3):290-314.
33. Pereanu W, Larsen EC, Das I, Estévez MA, Sarkar AA, Spring-Pearson S, et al. AutDB: a platform to decode the genetic architecture of autism. Nucleic Acids Res. 2018;46(D1):D1049-d54.
34. Yui K, Sato A, Imataka G. Mitochondrial Dysfunction and Its Relationship with mTOR Signaling and Oxidative Damage in Autism Spectrum Disorders. Mini Rev Med Chem. 2015;15(5):373-89.
35. Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. Neuron. 2014;83(5):1131-43.
36. Tang G, Gutierrez Rios P, Kuo SH, Akman HO, Rosoklija G, Tanji K, et al. Mitochondrial abnormalities in temporal lobe of autistic brain. Neurobiol Dis. 2013;54:349-61.
37. Gold WA, Williamson SL, Kaur S, Hargreaves IP, Land JM, Pelka GJ, et al. Mitochondrial dysfunction in the skeletal muscle of a mouse model of Rett syndrome (RTT): implications for the disease phenotype. Mitochondrion. 2014;15:10-7.
38. Grosser E, Hirt U, Janc OA, Menzfeld C, Fischer M, Kempkes B ,et al. Oxidative burden and mitochondrial dysfunction in a mouse model of Rett syndrome. Neurobiol Dis. 2012;48(1):102-14.
39. Coleman M, Blass JP. Autism and lactic acidosis. J Autism Develop Disord. 1985;15(1):1-8.
40. Frye RE. Biomarkers of abnormal energy metabolism in children with autism spectrum disorder. North Am J Med Sci. 2012;5(3).
41. Boris M, Goldblatt A, Galanko J, James SJ. Association of MTHFR gene variants with autism. J Am Phys Surg. 2004;9(4):106-8.
42. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. Free Rad Biol Med. 2012;52(10):2128-41.
43. Goin-Kochel RP, Porter AE, Peters SU, Shinawi M, Sahoo T, Beaudet AL. The MTHFR 677C-->T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations. Autism Res. 2009;2(2):98-108.
44. Guo T, Chen H, Liu B, Ji W, Yang C. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population. Gene Test Molr Biomark. 2012;16(8):968-73.
45. Ghezzo A, Visconti P, Abruzzo PM, Bolotta A, Ferreri C, Gobbi G, et al. Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features. PloS One. 2013;8(6):e66418.
46. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, et al. The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels. J Toxicol. 2009;2009:532640.
47. Morris G, Anderson G, Dean O, Berk M, Galecki P, Martin-Subero M, et al. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. Mol Neurobiol. 2014;50(3):1059-84.
48. Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondrial diseases of the brain. Free Rad Biol Med. 2013;63:1-29.
49. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP. Nature Rev Immunol. 2017;17(10):608-20.
50. Rongvaux A. Innate immunity and tolerance toward mitochondria. Mitochondrion. 2018;41:14-20.
51. Cavalier-Smith T. Origin of mitochondria by intracellular enslavement of a photosynthetic purple bacterium. Proceed Biol Sci. 2006;273(1596):1943-52.
52. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. Nature Rev Immunol. 2011;11(6):389-402.
53. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. Nature Immunol. 2011;12(3):222-30.
54. Ashwood P, Anthony A, Torrente F, Wakefield AJ. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10. J Clin Immunol. 2004;24(6):664-73.
55. Ashwood P, Wills S, Van de Water J. The immune response in autism: a new frontier for autism research. J Leukocyte Biol. 2006;80(1):1-15.
56. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness .Curr Opin Neurobiol. 2002;12(1):115-8.
57. Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. Ment Retard Develop Disabil

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]

Res Rev. 2002;8(1):51-7.
58. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. J Neurosci. 2007;27(40):10695-702.
59. Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. Int Rev Psychiatry (Abingdon, England). 2005;17(6):485-95.
60. De Oliveira L, Fraga DB, De Luca RD, Canever L, Ghedim FV, Matos MPP, et al. Behavioral changes and mitochondrial dysfunction in a rat model of schizophrenia induced by ketamine. Metab Brain Dis. 2011;26(1):69-77.
61. Psarra A, Solakidi S, Sekeris CE. The mitochondrion as a primary site of action of regulatory agents involved in neuroimmunomodulation. Ann New York Acad Sci. 2006;1088(1):12-22.
62. Psarra A-MG, Sekeris CE. Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions. Biochim Biophysic Acta (BBA)-Bioenerg. 2009;1787(5):431-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-12-12]