Genetika autizma

Tunjić, Viktorija

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:465028

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Genetika autizma
The genetics of autism

Seminarski rad

Viktorija Tunjić
Preddiplomski studij molekularne biologije
Undergraduate study of molecular biology

Mentor: doc. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2015.

Sadržaj

1. Autizam 1
   1.1. Povijest 1
   1.2. Karakteristike 2
   1.3. Aspergerov sindrom 3
   1.4. Pristup liječenju autizma 3
2. Istraživanja na blizancima 4
3. Nasljeđe ili okolina? 5
   3.1. Genetika 5
   3.2. Transkriptom 6
   3.3. Epigenetika 7
   3.4. Prenatalni faktori 7
4. Zaključci 8
5. Literatura 9
6. Sažetak 10
7. Summary 11

1. Autizam

Autizam nije problem „novog doba“, iako se znatno više spominje posljednjih godina zbog porasta svijesti o ovom sindromu. Dijagnoza autizma počela se postavljati prije otprilike 100 godina, otkada ta riječ označava cijeli spektar neuropsiholoških stanja. Važno je spoznati uzrok ove bolesti, no on još uvijek nije u potpunosti rasvijetljen. Nepoznato je leži li uzrok među okolišnim čimbenicima, genetskim predispozicijama ili je kombinacija ovih dvaju faktora. Postoje jaki dokazi genetskih predispozicija za autizam te stoga i velik interes za otkrivanje nasljednih faktora rizika koji bi mogli ometati funkciju gena (Campbell i sur., 2006). Ipak, i okolišni faktori utječu na rizik razvoja autizma (Chaste i Leboyer, 2012).

Autizam je etiološki i klinički heterogena grupa neurorazvojnih poremećaja koja je dijagnosticirana na temelju kompleksnih bihevioralnih fenotipova. Definiran je na bazi tri osnovna bihevioralna simptoma: smanjene socijalne interakcije, komunikacije te sklonosti repetitivnim radnjama (Miles, 2011). Ostali simptomi uključuju i fiziološka obilježja poput gastrointestinalnih, imunoloških ili nespecifičnih neuroloških poteškoća (Campbell i sur., 2006).

Incidencija autizma se kreće između jednog slučaja od 500 i jednog slučaja od 166 osoba, kada je riječ o nekom od poremećaja iz spektra autizma (Campbell i sur., 2006; Lund i VanDyke).

1.1. Povijest

Pojam „autizam“ prvi je upotrijebio psihijatar Eugen Bleuler 1908. godine za opisivanje shizofreničnog pacijenta koji se povukao u svoj svijet. Riječ je nastala od grčke riječi *autós* koja znači sam, odn. svoja ličnost (Mandal, 2014).

Autizam su, kao poremećaj, u ranim 1940-im godinama prvi opisali psihijatri Leo Kanner i Hans Asperger. 1960-ih je fokus stavljen na utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj simptoma ove bolesti, pri čemu su se okrivljavale majke, zatim i cijele obitelji, radi pružanja nedovoljno topline djeci, zbog čega ona nisu razvila zadovoljavajuće socijalne interakcije. Daljnjim istraživanjima se, do 1980-ih godina, pokazalo da je autizam, suprotno tadašnjem mišljenju, genetski poremećaj s vrlo visokom stopom mogućnosti nasljeđivanja (Miles, 2011). Otkrivena

je i razlika u stopi pojavnosti autizma između jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca, pri čemu je učestalost nasljeđivanja kod jednojajčanih blizanaca iznosila 64%, a kod dvojajčanih blizanaca 9% (Smalley i sur., 1988). Istraživanja na velikim obiteljima pokazala su da postoji povećan rizik kod srodnika (Ritvo i sur., 1989; Hoekstra i sur., 2007), a učestalost nasljeđivanja u obiteljima s dvoje ili više djece s autizmom iznosila je 35% (Ritvo i sur., 1989).

Povećan broj dijagnoza autizma posljednjih je godina doveo do porasta zabrinutosti oko okolišnih čimbenika, poput cjepiva, koji bi mogli biti glavni uzrok razvitku simptoma. Međutim, epidemiološke i biološke studije nisu pokazale povezanost između primitka cjepiva i razvitka simptoma autizma (Gerber i Offit, 2009; Miles, 2011).

1.2. Karakteristike

Kanner je 1943. godine definirao autizam kao nemogućnost stvaranja normalnog, biološki određenog emocionalnog kontakta s drugima (Chaste i Leboyer, 2012). U osoba s autizmom se uočava socijalni deficit uz manjak interakcije i izražena nezainteresiranost za okruženje, što pojedinca izolira od okoline. Djeca s klasičnim znacima autizma ne mogu shvatiti druge osobe, ignoriraju ih te često izbjegavaju kontakt očima. Također, pokazuju smanjenu razinu komunikacije i pokazuju manjak aktivnosti. Ne traže privrženost ni utjehu u roditeljima koje često smatraju objektima za ispunjavanje određenog cilja. Teško stječu prijatelje, a igra im je rijetko spontana, češće stilizirana (Miles, 2011).

Vrlo su česti ograničeni repetitivni uzorci ponašanja koji se mogu razviti vrlo brzo ili tek u trećoj ili četvrtoj godini života. Ovi simptomi kreću od upornog gledanja u jednu točku i njihanja novorođenčadi do micanja prstiju, listanja stranica, vrtnje i trčanja naprijed-nazad starije djece. Nije neobično ni tapkanje, trljanje ili kovitlanje predmeta. Ovakva repetitivna ponašanja mogu trajati satima, a u neke se djece pojavljuju u stanjima stresa i nervoze pri čemu daju umirujući efekt (Miles, 2011).

Simptomi autizma se razviju u ranom djetinjstvu, do dobi od 3 godine. Unatoč ranim znacima, oni se ne tretiraju sve dok se u djeteta ne počnu opažati poteškoće i zastoj u govornim sposobnostima. Neka djeca pokazuju regres u govoru: počnu govoriti, a kasnije, postepeno ili naglo, izgube dodir s jezikom i prestaju se odazivati na svoje ime (Miles, 2011).

1.3. Aspergerov sindrom

Aspergerov sindrom je neurorazvojni poremećaj često povezan s autizmom. Opisao ga je Hans Asperger 1944. godine. Sindrom karakteriziraju socijalni deficit te ograničeni interesi, kao i autizam, no za razliku od njega, sposobnost komunikacije i kognitivne sposobnosti su očuvane barem u ranijim godinama života. Simptomi se javljaju nešto kasnije nego simptomi autizma, nakon treće godine. Asperger je u svom djelu *Autistischen Psychopathen im Kindesalter* opisao slučajeve nekoliko dječaka u dobi 6-11 godina koji su uključivali egocentrične preokupacije neobičnim interesima. To je bio fokus većinu vremena, a interferirao je pri usvajanju vještina u drugim područjima. Također, dječaci su imali poteškoće u nošenju sa svojim osjećajima, empatijom i prepoznavanjem društvenih konvencija, kao i motoričke poteškoće te neobično držanje. Opisani su simptomi u oboljelih rezultirali neslaganjem i negativizmom što je vodilo agresiji i sličnim problemima (Klin i sur., 2000).

Zbog relativno malih razlika u simptomima autizma i Aspergerovog sindroma, ova se dva neurorazvojna poremećaja često zamjenjuju i miješaju. U literaturi je često ispreplitanje ova dva pojma, odnosno svrstavanje Aspergerovog sindroma pod spektar poremećaja autizma.

1.4. Pristup liječenju autizma

Ne postoji pravi lijek za autizam. Međutim, to ne znači da se ništa ne može učiniti za osobe koje boluju od ovog poremećaja. Ako se rano dijagnosticira, autizam se može tretirati bihevioralnim tretmanima i vježbama ili lijekovima. Rane intervencije uključuju pojačan rad s djetetom od strane roditelja i stručnjaka kojim se dijete potiče na strukturirane, terapeutske aktivnosti s jasno definiranim poučnim ciljevima. Intervencija se fokusira na sposobnosti koje su oslabljene kod autista: društvene vještine, jezik i komunikaciju, imitaciju, igru, vještine potrebene u svakodnevnom životu i motoričke sposobnosti (Autism Speaks, 2015).

Mnoge osobe s autizmom imaju dodatne tegobe kao što su poremećaji sna, epileptični napadaji i gastrointestinalni poremećaji, zbog čega je potrebno u tretman uključiti lijekove kako bi se olakšalo postizanje ishoda terapije (Autism Speaks, 2015).

Autizam, budući da je definiran kao spektar poremećaja, različito utječe na pojedince. Zato je teško generalizirati o razvoju svake osobe tijekom vremena, kao i o vrsti potrebnog tretmana. Jedna će vrsta intervencije rijetko odgovarati dvjema osobama, a isto će tako svako dijete različito reagirati na određeni način ophođenja (Autism Speaks, 2015).

Otprilike 25% djece s ranom dijagnozom autizma počinje komunicirati i razgovarati oko treće godine, a do 7. se godine uklopi u školsko društvo. Ipak se i kod ove grupe djece u nekoj mjeri održe socijalne zapreke. Ostalih 75% napreduje s godinama, ali im je i dalje potrebna pomoć i podrška roditelja, škole i društva. Neka istraživanja pokazuju da se manje od 5% djece u potpunosti oporavi (Miles, 2011).

2. Istraživanja na blizancima

Ovaj tip istraživanja je najčešći prilikom identifikacije uzroka autizma jer se već na uzorku od stotinjak parova blizanaca može primijetiti razlika između učestalosti poremećaja u jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca. Tako su Hoekstra i sur. na uzorku od 370 blizanaca primijetili nasljednost od 57% bez značajnih zajedničkih okolišnih utjecaja. Također nisu primijetili razliku između spolova u genima koji uzrokuju autizam, točnije, skupina gena povezanih s autizmom jednaka je u oba spola. Međutim, rezultati kvocijenta spektra autizma (AQ, od eng. *Autism-Spectrum Quotient*) su kod muškaraca bili značajno viši, dok se kod blizanaca i braće i sestara nisu značajno razlikovali. AQ bodovi su kvantitativna mjera autističkih svojstava i koriste se kao univerzalni pokazatelj učestalosti autizma u populaciji (Hoekstra i sur., 2007).

Lichtenstein i sur. su 2010. proveli istraživanje na 10 000 roditelja švedskih blizanaca koji su intervjuirani u vezi svojstava autizma njihove djece. Učestalost autizma je u dječaka bila 47% za monozigotne te 14% za dizigotne blizance. Dječaci su i i u ovom istraživanju bili skloniji razvitku poremećaja iz spektra autizma, a 34% djece s autizmom je također pokazivalo i poremećaj u učenju. Nije bilo indikacija o zajedničkim svojstvima okruženja (Lichtenstein i sur., 2010).

Constantino i Todd su na uzorku od 788 parova blizanaca uočili umjerenu do visoku nasljednost poremećaja autizma. Oni su bili teži i ozbiljniji u dječaka nego u djevojčica, iz čega su zaključili kako bi razlog „zaštićenosti“ ženskog spola mogao ležati u većoj osjetljivosti ranim okolišnim utjecajima koji potiču društvenu kompetenciju. Skup gena za koje se vjeruje da su vezani za razvoj autizma ni ovdje se nisu razlikovali kod dječaka i djevojčica (Constantino i Todd, 2003).

Mnoga su druga istraživanja pokazala da postoji jak genetički utjecaj na razvitak simptoma autizma koji je osobito izražen kod jednojajčanih blizanaca (Chaste i Leboyer, 2012).

3. Nasljeđe ili okolina?

3.1. Genetika

Svakim se danom pronalaze novi kandidati za gene povezane s autizmom, što ovaj skup poremećaja čini poligenskim sindromom. Posebno se ističu geni za neurolignin (*NLGN3*, *NLGN4X* i *NLGN4Y*) te geni *SHANK3, EN2*, *HOXA1*, *HOXB1*, *SynGAP* i *DLGAP2*.

Neureksin 1, neurolignin 3 i 4 te *SHANK3* su molekule važne za adheziju stanica u sinapsi, a u osoba s autizmom su pronađene mutacije u genima za neurolignin 3 (*NLGN3*) i 4 (*NLGN4X* i *NLGN4Y*), poput delecija parova baza ili tranzicije citozina u timin. Gen *SHANK3* kodira sinaptički protein koji se veže na neurolignine i ključan je za razvoj jezika i socijalne spoznaje. Autistični fenotip dolazi s mutacijama ovog gena, kao i s manjim citogenetskim rearanžmanima koji ga uključuju. Smatra se da ovakve mutacije mogu djelovati sinergistički s drugim genima te potaknuti razvoj pojedinih poremećaja unutar spektra autizma (Chaste i Leboyer, 2012; Miles, 2011).

EN2 je homeobox gen uključen u razvoj srednjeg mozga i cerebeluma koji je, skupa s genima uključenima u razvoj stražnjeg mozga, *HOXA1* i *HOXB1*, te transkripcijskim faktorom FOXP2 uključenim u embriogenezu i razvoj funkcija mozga, povezan s razvojem autizma (Miles, 2011).

Varijacije u broju kopija sinaptičkih gena *SynGAP* i *DLGAP2* uključene su u nastanak abnormalnosti prilikom formacije i održavanja sinapsa, kao i one prilikom proliferacije stanica, neurogeneze te u poremećaje signalnog puta GTPaza/Ras (Chaste i Leboyer, 2012).

Detektirane su i neke kromosomske regije kao obećavajuće lokacije za gene povezane s autizmom, poput 2q, 7q, 15q i 17q (Campbell i sur., 2006).

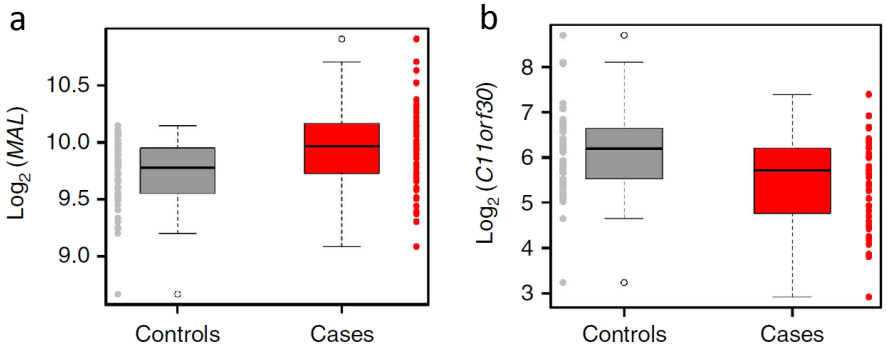
Standardne medicinske tehnike za genetsku procjenu (primjerice tehnike genomske hibridizacije) mogu detektirati genetski uzrok autizmu u 20-25% djece. Za ostalih 75-80% uzrok ostaje nepoznat (Miles, 2011).

Istraživanja na blizancima su pokazala da autizam više pogađa muškarce nego žene, u omjeru 4:1. Uzrok tome još se ne zna, no postoje razne teorije koje uključuju važnost spolnih kromosoma u etiologiji autizma ili utjecaj hormona u maternici. Međutim, ni jedna od ovih teorija još nije potvrđena (Chaste i Leboyer, 2012).

Sekvenciranje egzoma je pokazalo da su prijašnje pretpostavke o 234 lokusa koja doprinose razvoju autizma čak podcjenjivanje stvarnog stanja. Jedino što je sigurno jest da autizam ne prati Mendelova načela nasljeđivanja, barem u velikoj većini slučajeva (Chaste i Leboyer, 2012).

3.2. Transkriptom

Gupta i sur. su 2014. tehnologijom sekvenciranja RNA sljedećih generacija (od eng. *next-generation RNA sequencing*) sekvencirali transkriptome kortikalnog tkiva mozga 104 osobe od kojih je 47 imalo autizam, a 57 nije. Identificirali su dva diferencijalno eksprimirana gena povezana s autizmom: *MAL* (*Myelin And Lymphocyte Protein*) i *C11orf30* (*EMSY*). *MAL* je iz prijašnjih studija poznat kao gen koji ima promijenjenu ekspresiju u pacijenata s psihijatrijskim poremećajima, a njegov produkt sudjeluje u mijelinizaciji. Drugi gen sudjeluje u modifikaciju kromatina, popravaku DNA te regulaciji transkripcije, a povezan je s upalnim procesima i malignim bolestima. Na slici 1, prikazano je povećanje ekspresije gena *MAL* u tkivu mozga osoba s autizmom (1,2 puta) u odnosu na kontrolni uzorak, i 40% smanjena ekspresija gena *C11orf30* kod osoba s autizmom u odnosu na kontrolnu skupinu (Gupta i sur., 2014).



Slika 1. *Analiza ekspresije gena u tkivu mozga autista (47 uzoraka tkiva) i kontrolne skupine (57 uzoraka). Identificirana su dva diferencijalno eksprimirana gena koja se znatno razlikuju među promatranim skupinama., a) MAL , b) C11orf30 (Preuzeto iz Gupta i sur., 2014.)*

3.3. Epigenetika

Epigenetički markeri, poput metilacije DNA te metilacije i acetilacije histona, određuju stanje kromatina i reguliraju ekspresiju mnogih gena bez utjecaja na primarnu sekvencu DNA. Javljaju se uslijed određenih genetskih mutacija ili izloženosti utjecaju okoliša. Nekoliko je kromosomskih regija pod transkripcijskom regulacijom ili majčinog ili očevog alela metilacijom (tzv. roditeljski utisak) povezano s autizmom. Zanimljiv je slučaj Turnerovog sindroma, kod kojeg žene koje imaju monosomiju X kromosoma (45, X0), također razviju autističke poremećaje koji su povezani s roditeljskim podrijetlom kromsoma X (Chaste i Leboyer, 2012).

Neka su istraživanja otkrila povezanost autizma s polimorfizmima jednog nukleotida (SNP, od eng. *single-nucleotide polymorphisms*) u *MTHFR* genu (genu za metilentetrahidrofolat reduktazu) uključenom u metilaciju, kao i promjene u metilaciji DNA u limfoblastoidnim stanicama autističnih pacijenata (Chaste i Leboyer, 2012).

Gregory i sur. su na temelju analize metilirane DNA putem sekvenciranja, nakon bisulfitnog tretmana DNA, otkrili da su CpG otoci gena oksitocinskog receptora (*OXTR*) uzoraka tkiva krvi i temporalnog korteksa autista (ali i cijele obitelji) statistički značajno više metilirani od kontrolnih uzoraka. CpG otoci reguliraju ekspresiju gena *OXTR* u tkivu temporalnog korteksa. Hipermetilacija ovog gena može dovesti do njegovog utišavanja, što za posljedicu ima poremećaj u signalnom putu oksitocina (Gregory i sur., 2009).

3.4. Prenatalni faktori

I vanjski su utjecaji na fetus u maternici prepoznati kao uzroci autizma. Glavni faktori su trudnički dijabetes, krvarenje tijekom trudnoće te lijekovi (Chaste i Leboyer, 2012).

Neki od poznatih spojeva su valproična kiselina koja se koristi kao antiepileptik, talidomid, prije korišten kao sedativ, i mizoprostol, lijek koji potiče trudove ili djeluje abortivno. Studija provedena u Velikoj Britaniji na 632 djece koja su u gestacijsko vrijeme bila izložena antiepilepticima pokazala je da su fetusi izloženi takvim lijekovima u 7 puta većoj opasnosti od razvitka autizma nego oni koji nisu imali doticaja s njima (Miles, 2011). Druge studije povećavaju tu vjerojatnost na 8 puta (Chaste i Leboyer, 2012).

Neki su istraživači isticali povezanost intramaterničnih infekcija s povećanim rizikom od autizma, što je potvrđeno istraživanjem na glodavcima. Sintetski inducirana infekcija majke je,

kako se smatra, potakla aktivaciju imunološkog odgovora koji je nepovoljno utjecao na razvoj mozga fetusa što je dovelo do abnormalnosti u ponašanju i ekspresiji gena koje podsjećaju na autizam (Smith i sur., 2007). Ipak, ovo i bilo kakvo istraživanje na životinjama ne može dati sasvim pouzdane rezultate primijenjive na ljude budući da su navedena tri glavna simptoma autizma teško uočljiva kod životinja.

4. Zaključci

Kod autizma postoji izrazita genetska heterogenost, koja uključuje i lokusnu i alelnu heterogenost, što je u isto vrijeme problem, ali i izazov u istraživanjima. Neriješeno je pitanje veze između genetskih varijacija i fenotipa s obzirom na opažanja da identične mutacije mogu u različitim jedinkama uzrokovati različite fenotipove.

Potrebno je pomnije definirati gene koji su u interakciji i njihov makroskopski utjecaj, kao i utjecaj okidača iz okoliša na interakciju te funkciju tih gena.

Prilikom korištenja animalnih modela u istraživanjima autizma, javlja se velika mogućnost greške u vidu krivo protumačenih ponašanja, što ovakav način eksperimenta čini nedostatnim. U ljudskim je populacijama znatno lakše uspostavljanje dijagnoze i detekcija sindroma, iako se i oni temelje na subjektivnom promatranju. Zbog toga je potrebno poduzeti sve statističke korekcije zbog ljudske pogreške kako bi se u budućnosti generirali rezultati sa što većom preciznošću. Također, neophodno je klasificirati sve poremećaje u sklopu autističkog spektra prema učestalosti kako bi se izbjegle pretpostavke specifične za mali broj slučajeva.

Konačno, od izuzetne je važnosti pravovremena dijagnoza autizma radi povećanja vjerojatnosti potpunog oporavka putem ciljanog tretmana i pravilnog ophođenja već u najranijem djetinjstvu.

5. Literatura

Campbell, D. B., Sutcliffe, J. S., Ebert, P. J., *et al*. (2006). A genetic variant that disrupts MET transcription is associated with autism. *PNAS 103*, 16834–16839.

Chaste, P., Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci 14*, 281-292.

Constantino, J. N., Todd, R. D. (2003). Autistic Traits in the General Population: A Twin Study. *Arch Gen Psychiatry 60*, 524-530.

Gerber, J. S., Offit, P. A. (2009). Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clin Infect Dis. 48*, 456-461.

Gregory, S. G., Connelly, J. J., Towers, A. J., *et al.* (2009). Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Medicine 7*.

Gupta, S., Ellis, S. E., Ashar, F. N., *et al*. (2014). Transcriptome analysis reveals dysregulation of innate immune response genes and neuronal activity-dependent genes in autism. *Nature Communications 5*.

Hoekstra, R. A., Bartels, M., Verweij, C. J., Boomsma, D. I. (2007). Heritability of Autistic Traits in the General Population. *Arch Pediatr Adolesc Med. 161*, 372-377.

Klin, A., Volkmar, F. R., & Sparrow, S. S. (2000). *Asperger Syndrome.* New York: The Guilford Press.

Lichtenstein, P., Carlström, E., Råstam, M., Gillberg, C., Anckarsäter, H. (2010). The Genetics of Autism Spectrum Disorders and Related Neuropsychiatric Disorders in Childhood. *Am J Psychiatry 167*, 1357–1363.

Lund, E. J., VanDyke, C. (n.d.). *Treating Children With Autism.*

Mandal, A. (14. January 2014). *News Medical*. Dohvaćeno iz News Medical: http://www.news-medical.net/health/Autism-History.aspx

Miles, J. H. (2011). Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genetics IN Medicine 13*, 278–294.

Ritvo, E., Jorde, L., Mason-Brothers, A., *et al*. (1989). The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry 146*, 1032-1036.

Smalley, S. L., Asarnow, R. F., Spence, M. A. (1988). Autism and Genetics: A Decade of Research. *Arch Gen Psychiatry 45*, 953–961.

Smith, S. E., Li, J., Garbett, K., Mirnics, K., Patterson, P. H. (2007). Maternal Immune Activation Alters Fetal Brain Development through Interleukin-6. *The Journal of Neuroscience 27*, 10695-10702.

Autism Speaks (2015). *How Is Autism Treated*. Dohvaćeno iz Autism Speaks: https://www.autismspeaks.org/

6. Sažetak

Autizam je heterogeni spektar neurorazvojnih poremećaja definiran na bazi tri osnovna biheviоralna simptoma: smanjene socijalne interakcije, komunikacije te sklonost repetitivnim radnjama. Postoji cijeli heterogeni niz različitih poremećaja koji se vežu uz autizam, a ukoliko se rano dijagnosticiraju, moguće ih je tretirati u najmlađoj dobi. Istraživanja na blizancima su među najpopularnijima, a pokazala su da postoji jak genetički utjecaj na razvitak simptoma autizma, osobito izražen kod jednojajčanih blizanaca. Dokazana su neka autistična svojstva i kod bliskih srodnika autista. Velik broj gena povezanih s autizmom daje zaključiti da je autizam poligenska bolest koja ne prati Mendelova načela nasljeđivanja, već su ključne interakcije mutiranih gena. Epigenetički markeri definiraju stanje kromatina i reguliraju ekspresiju mnogih gena bez utjecaja na primarnu sekvencu DNA, a dokazano je da se promjena metilacije DNA javlja uslijed određenih genetskih mutacija ili izloženosti utjecaju okoliša. Ovakva istraživanja skreću pažnju na važnost okolišnih okidača autizma, od kojih su prepoznati i neki prenatalni lijekovi. Poremećaj regulacije ekspresije gena za oksitocinski receptor moguć je uzrok manje privrženosti roditeljima opažene u brojne djece s autizmom.

Ukupno gledano, uzrok autizma leži u interakciji različitih gena i okolišnih čimbenika. Buduća istraživanja trebala bi se usredotočiti na detaljniju klasifikaciju poremećaja unutar spektra autizma, a važna je i pravovremena dijagnoza.

7. Summary

Autism is a heterogenous spectrum od neurodevelopmental disorders defined on three basic bihevioral symptoms: impaired social interaction, comunication and a tendency for repetitive actions. There is a number of heterogenous disorders related to autism, which can be treated if diagnosed in early stages of life. Twin studies are the most common - they have proven strong genetic influence on developing autism symptoms, especially in monozygotic twins. Some autistic traits have been proven in close relatives of autistic children. Great number of genes related to autism lead to a conclusion that it is a polygenic disease which does not follow Mendelian rules of inheritance. Therefore, the key is in the interactions of certain genes that carry mutations. Epigenetic markers define the condition of chromatin and regulate the expression of genes without affecting the primary sequence of DNA. DNA methylations due to specific genetic mutations or environmental influence have been proven. These studies draw attention towards the importance of environmental triggers of autism, some of which have been recognized in several prenatal drugs. Disregulation of gene expression coding for the oxytocin receptor could be the possible cause of impaired affection noticed in many chilren with autism.

Taken together, the cause of autism might be the interaction of different genes with the environmental factors. Future studies should focus on a more detailed classification of autism disorders, wherein timely diagnosis is of great importance.