

# Genetski i okolišni čimbenici razvoja autizma

---

**Cvitanović, Ana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, University of Split, Faculty of science / Sveučilište u Splitu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:166:867299>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-15**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Science](#)



Sveučilište u Splitu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Odjel za Biologiju

Ana Cvitanović

**GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI  
RAZVOJA AUTIZMA**

Završni rad

Split, 2022.

Ovaj rad, izrađen u sklopu studijskog programa Biologija, pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Željane Fredotović predan je na ocjenu Odjelu za biologiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Splitu radi stjecanja zvanja prvostupnice biologije (*univ. bacc. Biol.*).

# Temeljna dokumentacijska kartica

Završni rad

Sveučilište u Splitu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Odjel za biologiju

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Hrvatska

## GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI RAZVOJA AUTIZMA

Ana Cvitanović

### SAŽETAK

Autizam, kao jedan od mnogih neurorazvojnih poremećaja, multifaktorska je bolest čija se etiologija istražuje već desetljećima. Poznati su brojni čimbenici, od genetskih do okolišnih, čija je uključenost u razvoj autizma dokazana brojnim provedenim istraživanjima. Otkriveni su i razni mehanizmi koje ti čimbenici pokreću i dovode do poremećaja u razvoju živčanog sustava što za posljedicu ima razvoj autizma. Usavršavanjem novih znanstvenih metoda te napredovanjem tehnologije omogućiti će se bolje razumijevanje patofizioloških procesa koji se odvijaju kod autističnih osoba, a time i pružiti podloga za razvoj adekvatnih načina liječenja i ublažavanje posljedica autizma.

**Ključne riječi:** autizam, genetika, epigenetika, teratogeni, pesticidi

Rad je pohranjen u knjižnici Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Sveučilišta u Splitu.

**Rad sadrži:** 17 stranica, 5 slika, 56 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

**Mentor:** doc. dr. sc. Željana Fredotović

**Ocjenjivači:** doc. dr. sc. Željana Fredotović

izv. prof. dr. sc. Elma Vuko

doc. dr. sc. Ivica Šamanić

**Rad prihvaćen:** rujan 2022.

## Basic documentation card

Thesis

University of Split

Faculty of Science

Department of Biology

Ruđera Boškovića 33, 21000 Split, Croatia

### GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF AUTISM

Ana Cvitanović

#### ABSTRACT

Autism, as one of many neurodevelopmental disorders, is a multifactorial disease whose etiology has been investigated for decades. A number of factors are known, from genetic to environmental, whose involvement in the development of autism has been proven by numerous studies carried out. Various mechanisms that these factors trigger and lead to disorders in the development of the nervous system have also been discovered, resulting in the development of autism. The improvement of new scientific methods and the advancement of technology will enable a better understanding of the pathophysiological processes that take place in autistic people, and thus provide a basis for the development of adequate methods of treatment and alleviating the consequences of autism.

**Key words:** autism, genetics, epigenetics, teratogens, pesticides

Thesis deposited in library of Faculty of Science, University of Split

**Thesis consists of:** 17 pages, 5 pictures, 56 references. Original language: Croatian

**Supervisor:** *Željana Fredotović, Ph.D. Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Reviewers:** *Željana Fredotović, Ph.D. Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Elma Vuko, Ph.D. Associate Professor of Faculty of Science, University of Split**

**Ivica Šamanić**, Ph.D. *Assistant Professor of Faculty of Science, University of Split*

**Thesis accepted:** September, 2022.

## **IZJAVA**

*kojom izjavljujem s punom materijalnom i moralnom odgovornošću da sam završni rad s naslovom GENETSKI I OKOLIŠNI ČIMBENICI RAZVOJA AUTIZMA izradila samostalno pod vodstvom doc. dr. sc. Željane Fredotović. U radu sam primijenila metodologiju znanstveno-istraživačkog rada i koristila literaturu koja je navedena na kraju završnog rada. Tuđe spoznaje, stavove, zaključke, teorije i zakonitosti, koje sam izravno ili parafrazirajući navela u završnom radu, na uobičajen i standardan način citirala sam te povezala fusnotama s korištenim bibliografskim jedinicama. Rad je pisan u duhu hrvatskog jezika.*

*Studentica*

*Ana Cvitanović*

## **POPIS KRATICA**

IQ - engl. intelligence quotient

SHANK3 - engl. SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3

SYNGAP1 - engl. synaptic Ras GTPase activating protein 1

FOXP1 - engl. forkhead box protein 1

UBE3A - engl. ubiquitin protein ligase E3A

ADNP - engl. activity-dependent neuroprotector homeobox

POGZ - engl. pogo transposable element with ZNF domain

CHD8 - engl. chromodomain helicase DNA binding protein 8

Tbx1 - engl. T-box Transcription Factor 1

GABA - engl. gamma-aminobutyric acid

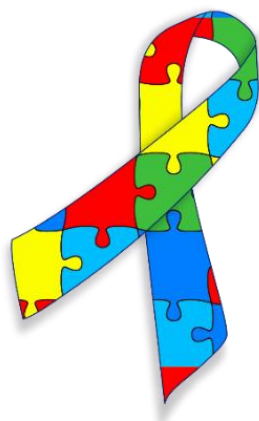


# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>RAZRADA TEME</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>KARAKTERISTIKE AUTIZMA</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>UZROCI AUTIZMA</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2.1</b>	<b>GENETSKI UZROCI</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2.2</b>	<b>EPIGENETSKI UZROCI</b> .....	<b>6</b>
<b>2.2.3</b>	<b>TERATOGENI</b> .....	<b>7</b>
<b>2.2.4</b>	<b>PESTICIDI</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3</b>	<b>PATOFIZIOLOGIJA AUTIZMA</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3.1</b>	<b>PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3.2</b>	<b>NEUROBIOKEMIJA</b> .....	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>ZAKLJUČAK</b> .....	<b>12</b>
<b>4</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>13</b>

# 1 UVOD

Kada je riječ o autizmu, najčešće mislimo i govorimo o poremećaju spektra autizma. To je neurorazvojni poremećaj kojeg karakteriziraju određena ponavljajuća ponašanja, poteškoće u komunikaciji, ali i socijalnim interakcijama (Autism Science Foundation, 2022). Simptomi autizma se javljaju tijekom prvih 36 mjeseci života (Petković i sur., 2010). Autizam se pojavljuje u različitim oblicima, s različitim simptomima, na što ukazuje i sama riječ spektar. Svaki pojedinac se razlikuje i ima svoje izazove. Autizam se svrstava uz još četiri poremećaja zajedno u spektar autizma, a od ta četiri njemu najbliži je Aspergerov sindrom (Lord i sur., 2000). Klasifikacija autizma je poprilično zbunjujuća jer se autizam kao i Aspergerov sindrom znaju nazivati autističnim poremećajima (Freitag, 2007). Autistični poremećaj se često u svakodnevnom životu dijeli na laki, srednji i visoko funkcionalni autizam ili prema IQ kvocijentu (Baron-Cohen, 2006) ili po samostalnosti pojedinaca ovisno koliko im treba pomoći u svakodnevnom životu.



Slika 1 Vrpca za podizanje svijesti o autizmu (<https://clipartspub.com/explore/autism-clipart-ribbon/>)

Vrpca koja po sebi sadrži slagalice (engl. *puzzle*) je glavni simbol autizma. Slagalice simboliziraju složenost poremećaja, koji ima različite podtipove i razlikuje se kod svakog pojedinca.

## **2 RAZRADA TEME**

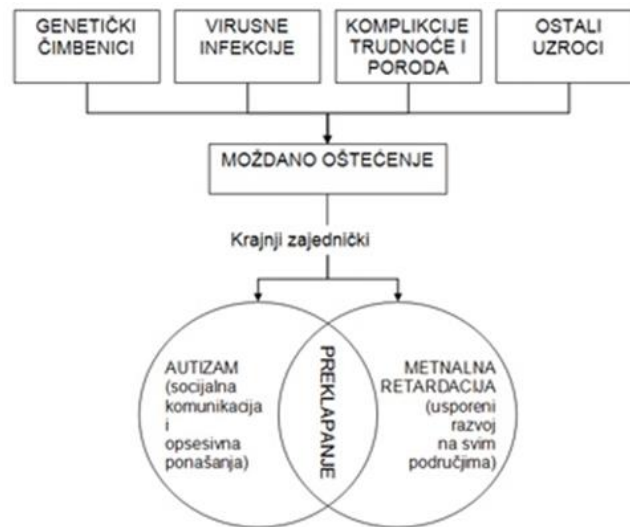
### **2.1 KARAKTERISTIKE AUTIZMA**

Autistična djeca imaju simptome koji se razlikuju od osobe do osobe, neka djeca imaju teža oštećenja dok druga imaju lakša. Neke od zajedničkih karakteristika su slaba komunikacija i slaba ili nikakva socijalna interakcija, sklonost raznim ponavljajućim ponašanjima odnosno rutinama te jedan od čestih simptoma, atipično jedenje, no ono nije glavni uvjet za dijagnozu autizma (Filipek i sur., 1999). Autistične osobe nisu razvijene u smislu socijalnih vještina i osjećaja za druge u njihovoj okolini, nedostaje im intuicija. Nedostatak socijalnih vještina se uočava već kod beba. Izostaje kontakt očima, interakcija osmijehom, dodirivanje i puzanje tuđih ruku (Volkmar i sur., 2005). Otprilike trećina osoba s autizmom nema dovoljno razvijen govor potreban za svakodnevnu komunikaciju (Noens i sur., 2006). Različite oblike ponavljajućeg ponašanja kod autističnih osoba kategoriziramo prema skali ponavljajućeg ponašanja (Bodfish i sur., 2000). Prema toj skali razlikujemo stereotipiju, kompulzivno ponašanje, jednolikost, ritualno ponašanje, ograničeno ponašanje i autoagresija. Stereotipija su pokreti bez ikakve svrhe poput lupkanja rukama, ljuljanja tijelom te pomicanja glave u različitim smjerovima. Kompulzivno ponašanje je ono koje se odvija po pravilima, primjerice slaganje predmeta u određenom redosljedu. Jednolikost je otpor prema promjeni, što znači da autističnim osobama smetaju promjene iako su one možda beznačajne, primjerice premještaj namještaja u kući ili pak odustajanje od neke igre odnosno određene radnje. Ritualno ponašanje karakterizira provođenje dnevnih aktivnosti uvijek istim redom, osobe imaju rutinu koja se ne mijenja (Lam i Aman, 2007). Ograničeno ponašanje je određeno koncentracijom ili interesom, na primjer kod djece zainteresiranost jednom igračkom. Autoagresija su ponašanja koja mogu voditi samoozljeđivanju (Dominick i sur., 2007). Kod autističnih osoba povišena je učestalost navedenih ponavljajućih ponašanja (Bodfish i sur., 2000).

### **2.2 UZROCI AUTIZMA**

Autizam je multifaktorska bolest što znači da ne postoji jedan čimbenik koji ga uzrokuje (Happé i sur., 2006), već kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika. U prošlosti se smatralo da je autizam psihosocijalan poremećaj te se uzroci nisu tražili u genetici, no tijekom posebice zadnjeg desetljeća se fokus prebacio na genetičke i okolišne učinke. Dugo se pretpostavljalo da postoji zajednički uzrok za sve simptome autizma (Happé i Ronald, 2008), međutim na temelju dosadašnjih saznanja to je složen poremećaj čije temeljne karakteristike imaju različite uzroke

(Happé i sur., 2006). Mnogi čimbenici mogu pridonijeti razvoju autizma, od genetike, teratogena, pesticida i drugih koji mogu uzrokovati moždano oštećenje. Krajnji zajednički učinak nekih ili svih navedenih čimbenika je stanje autizma ili mentalne retardacije. U nekim aspektima navedeni se čimbenici preklapaju pa čak 70% autističnih osoba pati i od mentalne retardacije (Baron-Cohen i Bolton, 1993).

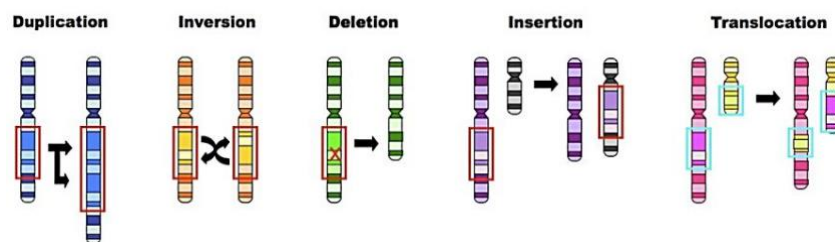


Slika 2 Uzroci i krajnji zajednički učinak ([https://www.cybermed.hr/clanci/poremecaji\\_autisticnog\\_spektra](https://www.cybermed.hr/clanci/poremecaji_autisticnog_spektra))

Opće čimbenike rizika, za razliku od onih specifičnih, znatno je lakše odrediti (Tager-Flusberg, 2010). Znanstvenici se slažu da genetika uzrokuje autizam, no postoje nesuglasice oko načina na koji ona sudjeluje u njegovu razvoju. Neki smatraju da je autizam genetski determiniran, a neki zagovaraju stav da autizam uzrokuju okolišni čimbenici koji zatim utječu na genetski materijal (Autism Science Foundation, 2022). Predlaže se više teorija uzroka, no precizni mehanizmi kroz koje genetske varijacije uzrokuju autizam su slabo shvaćeni i ostaju predmetom mnogih istraživanja (Hiramoto i sur., 2011). Također, jedan od uzroka koji se često spominje je cjepivo, no za njega ne postoje znanstveno utemeljeni dokazi i zbog toga se trenutno odbacuje (Autism Science Foundation, 2022).

### 2.2.1 GENETSKI UZROCI

Genetika autizma veoma je kompleksna. Na autizam utječu mutacije gena i kromosomske mutacije kao što su duplikacija, inverzija i delecija (Freitag, 2007).



Slika 3 Kromosomske mutacije (<https://sevendaysperweek.blogspot.com/2015/09/spm-biology-15-variation-part-2.html>)

Može doći do mutacije jednog ili više gena (Persico i Bourgeron, 2006). Mutacije nastaju *de novo*, što zaključujemo na temelju toga što mutacije koje uzrokuju autizam nisu prisutne u genomu roditelja (Beaudet, 2007). Pronađeni su neki od gena kandidata od kojih većina kodira za proteine koji su ključni u razvoju i funkcioniranju živčanog sustava (Persico i Bourgeron, 2006). S obzirom da različiti geni sudjeluju u formiranju i održavanju sinapsi, njihova mutacija može uzrokovati ometanje sinaptogeneze, pokretljivosti aksona i nepravilan rast mozga (Park i sur., 2016). SFARI internetska stranica sadrži listu od preko 500 gena koji su prema različitim istraživanjima povezani sa stanjem autizma i poredani po količini podataka i argumenata o vezi između njih i autizma. Istaknuto je 25 gena koji su primijećeni u mnogo slučajeva autizma te snažno utječu na njegovu patofiziologiju (Paro, 2019).

### 2.2.1.1 GENI ODGOVORNI ZA STVARANJE SINAPSI

Neurogeneza se odvija tijekom razvoja embrija kada se stvara više neurona nego li je potrebno, a oni zatim migriraju na ciljana mjesta gdje tvore sinapse sa susjednim neuronima. Tijekom razvoja važan je i trenutak kada višak neurona odumire i broj sinapsi se smanjuje. To nazivamo sinaptičko obrezivanje i ono je potrebno za pravilan razvoj mozga (Pinel i Barnes, 2018). Gen koji kodira za protein koji sudjeluje u formiranju sinapsi je gen SHANK3. Mutacija ili brisanje gena SHANK3 jedan je od najčešćih monogenских uzroka autizma (Soorya i sur., 2013). Njegova mutacija dovodi do simptoma vidljivih u obliku različitih obrasca ponašanja te neuroloških simptoma poput nestabilnog i neispravnog formiranja sinapsi (Moessner i sur., 2007). Gen SYNGAP1 kodira za protein SynGAP, a on utječe na stabilnost sinapsi, kao i njihovu plastičnost koja je važna za pamćenje i učenje (Rumbaugh i sur., 2006). Geni iz ove skupine mutiraju nakupljanjem ponavljajućih sekvenci, što dovodi do neispravnosti u formiranju i očuvanju sinapsi, a uz to ima utjecaj i na pokretljivost aksona i neurogenezu. Neki od rizičnih gena vezanih uz autizam koji pripadaju ovoj skupini gena su FOXP1 i UBE3A (Chaste i Leboyer, 2012).

## **2.2.1.2 GENI ODGOVORNI ZA REGULACIJU PRAVILNOG RAZVOJA**

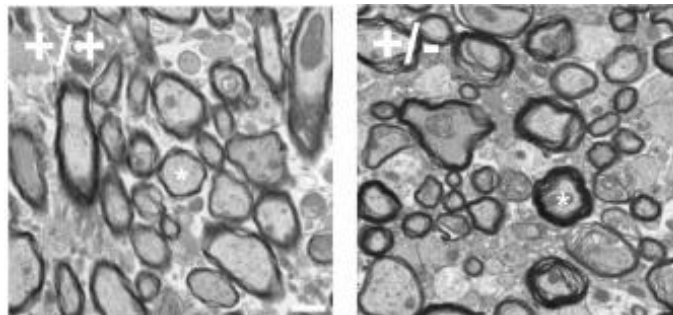
### **MOZGA**

Mnoštvo skladnih procesa sudjeluje u pravilnom razvoju mozga. To je uistinu kompleksan proces reguliran na razini gena, stanica i tkiva. Primarno ovisi o ispravnoj ekspresiji gena, a to ovisi o ispravnom remodeliranju kromatina. Mutacija ADNP gena je upravo jedna od najčešćih genetičkih čimbenika koji uzrokuju autizam. ADNP utječe na ekspresiju nekoliko gena koji reguliraju pravilan razvoj mozga. Posljedice njegove mutacije najčešće dovode do razvoja ispodprosječno intelektualno sposobnih osoba sa dijagnosticiranim autizmom (Helsmoortel i sur., 2014). Gen POGZ kodira za protein Pogz čija je uloga u vezanju kromatina tijekom mitoze stanica što također utječe na pravilan razvoj mozga. Posljedice mutacije POGZ gena očituju se kroz poteškoće u razvoju govora te ispodprosječne intelektualne sposobnosti (Stessman i sur., 2016). Mutacija gena koji regulira ekspresiju rizičnih gena vezanih uz autizam, poput CHD8 gena, za posljedicu ima gubitak funkcije gena, krivo modeliranje kromatina te povećavan rizik razvoja autizma (Cotney i sur., 2015).

### **2.2.1.3 SINDROM DELECIJE 22Q11.2**

DiGeorgeov sindrom ili sindrom delecije 22q11.2 uzrokuje mikrodelecija na kromosomu 22. Dolazi do delecije gena Tbx1 što u modelima miševa rezultira sporijom kognitivnom obradom i smanjenom količinom mijelina što se povezuje s autizmom. Mijelin je omotač izolacije oko živaca koji omogućuje električnim impulsima učinkovito putovanje središnjim živčanim sustavom (Hiramoto i sur., 2011). Provedena su istraživanja u kojima su znanstvenici izbrisali jednu kopiju gena Tbx1, koja je kodirana u regiji kromosoma 22q11.2. Primijetilo se da je brisanje Tbx1 osjetno utjecalo na kognitivnu brzinu miševa na dva testa, morris vodeni labirint koji proučava prostornu memoriju i pomicanje pažnje što vezuje kognitivnu fleksibilnost. Miševi su pokazali sporije stjecanje prostorne memorije i kognitivne fleksibilnosti, no bez utjecaja na njihovu točnost. Magnetska rezonancija cijelog mozga, otkrila je regije mozga s promjenama bijele tvari. Promjene bijele tvari uočene su samo u fimbriji odnosno pojasu živčanih vlakana koja povezuju različite regije mozga s hipokampusom koji je ključno središte za učenje i pamćenje. Miševi kojima nedostaje jedna kopija Tbx1 nisu imali dovoljno stanica koje se nazivaju oligodendrociti, a odgovorne su za proizvodnju mijelina. Zbog toga miševi nisu imali dovoljno zaštitnih vlakana. Bez mijelinskog omotača, brza provodljivost signala između regija mozga izostaje (Hiramoto i sur., 2022). Nedostatak ovog istraživanja je što se teško može usporediti brzina miševa s brzinom spoznaje kod ljudi, no i dalje je važno zbog

unapređenja znanja. Tbx1 je samo jedan od mnogih gena upletenih u autizam, no mehanizam oslabljene mijelinizacije može se testirati i u drugim varijantama brojeva kopija (Hiramoto i sur., 2011). Osobe hemizigotnog genotipa 22q11.2 pokazuju deficite u socijalnim interakcijama, zakašnjeni razvoj vokalizacije i jezika, ponavljajuća ponašanja i oslabljenu kognitivnu funkciju. Ovi deficiti imaju simptomatske elemente i osobine autizma. Histološke analize i one provedene na elektronskom mikroskopu su pokazale da hemizigotni miševi Tbx1 (+/-) imaju odsutnost velikih mijeliniziranih aksona i debljeg mijelina u srednjim aksonima u fimbriji. Isto tako imali su i sveukupno smanjen mijelin (Hiramoto i sur., 2022).



Slika 4 Prikaz slika s elektronskog mikroskopa koje prikazuju razliku u mijeliniziranim aksonima u fimbriji kod +/+ i +/- miševa (Izvor: Hiramoto i sur., 2022)

Fimbrija hemizigotnih miševa Tbx1 pokazala je smanjenu razinu mRNK Ng2 gena koji je potreban za proizvodnju stanica prekursora oligodendrocita (Hiramoto i sur., 2022).

## 2.2.2 EPIGENETSKI UZROCI

Epigenetika je grana genetike koja povezuje utjecaj okoliša s genima i genskom ekspresijom. Njenim razvojem te razvojem tehnologije postaje moguće identificirati mnoge okolišne faktore koji mogu izazvati promjene u metilaciji DNK, njezinom vezanju oko histona te modeliranju kromosoma. Okolišni čimbenici mogu tako utjecati na neke rizične gene za autizam odnosno njihovu ekspresiju (Waye i Cheng, 2018). Najznačajnije epigenetske promjene vezane uz autizam su one koje se događaju u prenatalnom razdoblju kada se razvija mozak i živčani sustav, no epigenom se može mijenjati i u perinatalnom te postnatalnom razdoblju. Autizam ima vrlo raznolik fenotip čak i u blizanaca pa to možemo povezati s epigenetskim promjenama uzrokovanim raznim okolišnim čimbenicima (Herbert, 2010). Glavni mehanizam za regulaciju ekspresije gena je metilacija DNK. Različiti okolišni uvjeti mogu uzrokovati hipermetilaciju ili hipometilaciju. Neregulirana metilacija molekule DNK dovodi do promjene u ekspresiji gena što može utjecati na normalan razvoj mozga (Christensen i sur., 2013). Donor metilne skupine

u procesu metilacije DNK je 5-metil-tetrahidrofolat, a enzim koji katalizira reakciju se naziva metilentetrahidrofolat reduktaza. Ako dođe do mutacije gena koji kodira za navedeni enzim, tada on postaje rizični čimbenik za razvitak autizma (Rai, 2016). Uz metilaciju, do promjena u epigenomu može dovesti i histonska acetilacija. U slučaju gušćeg pakiranja DNK oko histona, stopa transkripcije je niža, a kod rjeđe pakirane viša. U istraživanju provedenom 2016. godine kod 65% ispitanih osoba s autizmom pronađena su karakteristična odstupanja u acetiliranosti DNK. Acetilne skupine su imale sličan raspored u njihovom genomu (Sun i sur., 2016).

### **2.2.3 TERATOGENI**

Tijekom prenatalnog razdoblja neki okolišni čimbenici mogu utjecati na pojavu promjene u ponašanju i kognitivnim sposobnostima koje se pojavljuju u djetinjstvu, što je slučaj i kod autizma. Pokazalo se da izloženost teratogenima odnosno tvarima koje oštećuju plod za vrijeme trudnoće povećava rizik od razvoja autizma. Talidomid, valproična kiselina odnosno valproat i mizoprostol su neki od teratogena koje vežemo s povećanim rizikom pojave autizma (Dufour-Rainfray i sur., 2011). Valproat je najistraživaniji spoj povezan s razvojem autizma. Lijekovi za epilepsiju i bipolarni poremećaj sadrže valproat. Autizam se kod djece izložene valproatu javljao skoro dva puta češće (Christensen i sur., 2013). Glodavci koji su u maternici bili izloženi nekim od navedenih lijekova, pokazali su abnormalnosti slične autizmu, uključujući promjene u mozgu i disfunkciju cjeloživotnog ponašanja. Za teratogene je značajno da oni djeluju tokom prvih osam tjedana od začeća, no to ne znači nužno da se autizam može pojaviti samo tada. Prema dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da se autizam javlja rano tijekom razvoja. Spomenuti lijekovi mogu utjecati na ekspresiju mnogih gena uključenih u razne procese neurorazvoja što je dovelo do usmjeravanja znanstvenih istraživanja na gene koji su izraženi tijekom ranog neurorazvoja i koji mogu biti meta mutacija (Dufour-Rainfray i sur., 2011). Još jedan od potencijalnih čimbenika povezanih s nastankom autizma je alkohol. Budući da alkohol može utjecati na svaku fazu razvoja mozga, pretpostavlja se da bi djetetova izloženost alkoholu za vrijeme trudnoće, mogla biti povezana s povećanim rizikom od autizma. Iako alkohol nije direktan uzrok, prema dosadašnjim istraživanjima smatra se čimbenikom koji povećava rizik nastanka autizma (Carpita i sur., 2022). Osim okolišnih čimbenika koji povećavaju rizik od autizma imamo i one koje ga smanjuju pa tako primjerice folna kiselina koja je uključena u proces metilacije DNK igra ključnu ulogu u neurorazvoju. Uzimanjem folne kiseline u vrijeme začeća može se ublažiti utjecaj kemikalija koje povećavaju rizik razvoja autizma (Volk i sur., 2022).



## 2.2.4 PESTICIDI

Recentna istraživanja potvrdila su vezu između izloženosti pesticida i razvoja autizma. Kada govorimo o pesticidima, onda mislimo na spojeve koji uključuju organoklor, piretroide, karbamate, neonikotinoide i organofosfate. Organklor pripada sintetičkim pesticidima i svakodnevno se na globalnoj razini upotrebljava u industriji i poljoprivredi. Njegovi glavni mehanizmi toksičnosti su regulacija aksonalnih natrijevih vrata i GABA-ergička regulacija priljeva kloridnih iona. Piretroidi su spojevi koji se koriste kao insekticidi. Oni djeluju izravno na natrijeve kanale zatvorene naponom i izazivaju paralizu. Pesticid koji se zapravo najviše proučavao je klorpirifos. Istraživanja su ukazala na povezanost između gestacijske izloženosti klorpirifosu i povećanom broju rođene djece s ponašanjem sličnom onom koji se pripisuje osobama s ispoljenim autizmom. No, unatoč dosad provedenim istraživanjima, ipak ne možemo izloženost pesticidima direktno povezati s razvojem autizma, za to je potrebno provesti još istraživanja (Biosca-Brull i sur., 2021).

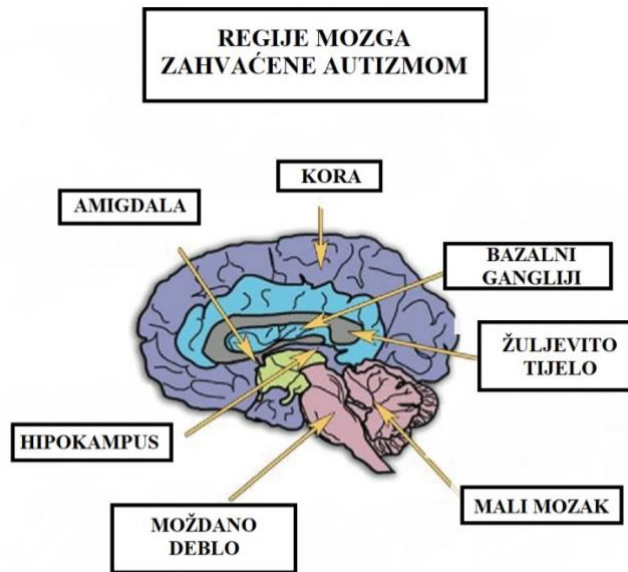
## 2.3 PATOFIZIOLOGIJA AUTIZMA

Unatoč svim istraživanja još nije u potpunosti shvaćeno kako se autizam počinje ispoljavati. Simptomi autizma uzrokovani su promjenama povezanim sa sazrijevanjem u različitim regijama mozga (Penn, 2006).

### 2.3.1 PATOFIZIOLOGIJA

Dokazano je da je autizam posljedica određenih razvojnih faktora koji utječu na neke regije mozga (Müller, 2007) i ometaju razvoj (Amaral i sur., 2008). Pokazalo se da autistične osobe imaju nešto veći opseg glave od prosječnih vrijednosti (DiCicco-Bloom i sur., 2006) s tim da neki dijelovi mozga mogu biti povećani, a neki smanjeni (Koenig i sur., 2001). Pretpostavlja se da do autizma može doći abnormalnim rastom neurona i rezidbom tijekom ranih faza razvoja mozga. Tako neka područja mozga ostanu s previše neurona, a neka s premalo (Minshew, 1996). Nastaju abnormalne promjene u određenim regijama mozga kao što je frontalni režanj, limbički sustav i gusta skupina živčanih vlakana *corpus callosum* koji povezuje lijevu i desnu polutku (Lefebvre i sur., 2015). Frontalni i temporalni režnjevi su povećani, dok su parijetalni

i zatiljni režnjevi normalne veličine, a cerebelarni vermis, žuljevito tijelo (lat. *corpus callosum*) i bazalni gangliji su manji (Chen i sur., 2015).



Slika 5 Regije mozga pogođene autizmom (prilagođeno sa: [https://www.researchgate.net/figure/Parts-of-the-Brain-Affected-by-Autism\\_fig2\\_278305188/download](https://www.researchgate.net/figure/Parts-of-the-Brain-Affected-by-Autism_fig2_278305188/download))

Za provođenje voljnih pokreta, tumačenje dobivenih osjetnih informacija u mozgu i za izvođenje kognitivnih procesa, vrlo važnu ulogu ima kora velikog mozga koja je dio prednjeg mozga (Pinel i Barnes, 2018). Ona je povezana sa svim strukturama živčanog sustava. Ono što povezuje te dijelove je mnoštvo neuralnih krugova koji su važni za normalno funkcioniranje organizma. Prefrontalni dio kore velikog mozga povezan je s hipokampusom i amigdalom. Amigdala je struktura koja čini dio limbičkog sustava i centar je za emocije. Objedinjuje 13 jezgri koje su podijeljene u 3 skupine. Bazolateralna skupina jezgara amigdale ima ulogu u procesiranju lica i događaja u okolini i zbog toga je važna u patofiziologiji autizma. Autistična djeca nemaju istu reakciju na poznata lica kao i zdrava djeca, a u infantilnoj dobi ni ne prate objekte koji im se pokazuju te ne uzvraćaju poglede u socijalnim interakcijama (Jones i sur., 2014). Također se susreću s disfunkcijama u socijalnim i emocionalnim interakcijama i ponašanjima. Kod oboljelih od autizma amigdaloidne jezgre su relativno veće s većom relativnom gustoćom neurona (Park i sur., 2016). Općenito, limbički sustav sadrži manje neurone koji su gusto raspoređeni zajedno, što može objasniti smanjene kompetencije u izražavanju emocija i pamćenju. Kao podrška neuronima postoje stanice poput astrociti, mikroglija, neuroglija i molekule prianjanja stanica. Mikroglije i astrociti djeluju poput imunoloških stanica unutar živčanog sustava i njihov je broj kod autista povećan. Neuroglije vežu molekule prianjanja presinaptičkih stanica i proteine koji usidre molekule prianjanja

stanica na neurone. Iz ovoga možemo zaključiti da su molekule prijanjanja stanica važne za formiranje i održavanje sinapsi između neurona. Kod autističnih osoba navedene molekule su promijenjene (Chen i sur., 2015). Zamijećeno je da mozak autista ima abnormalnu povezanost, smanjenu između različitih specijaliziranih regija mozga, a povećanu unutar specijaliziranih regija mozga. U frontalnom dijelu kore velikog mozga zabilježena je niska povezanost od djetinjstva pa do odrasle dobi, dok je povezanost između regija visoka u djetinjstvu, a niska u odrasloj dobi. Za integraciju i obradu dolaznih osjetilnih informacija s postojećim unutar mozga, bitna je povezanost različitih regija koja je u odrasloj dobi kod ovih osoba niska. Za obradu detalja i izmjenu informacija je važna povezanost unutar određene specijalizirane regije. Pored ostalog, primijećeno je da je za obradu informacija abnormalno preferirana lijeva polutka mozga nad desnom. Za obradu informacija s detaljima vezujemo lijevu polutku, a desnu polutku s obradom informacija u integriranijem smislu što je neophodno za prepoznavanje određenih uzoraka. Desna polutka obično procesira vizualne informacije kao što je prepoznavanje lica tako što objedinjuje sve informacije iz dolaznog signala, no kod autista te podatke obrađuje lijeva polutka, a tamo se ne stvara cjelokupna konfiguracija lica već njegovi detalji. Iz navedenog razloga autisti slabije prepoznaju lica i imaju slabije prostorne vještine. Stupanj ozbiljnosti autizma se podudara s povećanom funkcionalnom povezanosti unutar lijeve polutke (O'Reilly i sur., 2017). Osim dominantne lijeve polutke, kod autista je primijećeno i da disfunkcija u superiornom temporalnom sulku ili brazdi doprinosi socijalnim deficitima. Temporalni režanj je odgovoran za jezik, društvene spoznaje, promatranje događanja i empatiju. Disfunkcijom dijelova temporalnog režnja mogu se poremetiti neke njegove uloge što vodi do nastanka određenih simptoma autizma (Schultz, 2005). Za procese empatije vezujemo i zrcalni neuronski sustav (Fadiga i sur., 2005). Kod ljudi je on identificiran u inferiornom frontalnom *gyrusu* i inferiornoj parijetalnoj *lobuli*. Smatra se da se aktivira tijekom imitacije ponašanja, emocija ili promatranja ponašanja (Shamay-Tsoory, 2011). U slučaju disfunkcije zrcalnih neurona, osobe nemaju sposobnost imitiranja emocija i ponašanja koja se smatraju normalnima (Dinstein i sur., 2008). Osim navedenih razlika još je i zamijećena abnormalna neuronska organizacija na Brocinom području koje je odgovorno za proizvodnju govora. Za proizvodnju govora odgovoran je i mali mozak koji kod autista ima manji broj Purkinje neurona koji su manjih dimenzija. Mali mozak, osim što ima ulogu u proizvodnji jezika, sudjeluje i u emocionalnoj obradi (Chen i sur., 2015).

### **2.3.2 NEUROBIOKEMIJA**

Kod 25% autističnih osoba zabilježena je povišena razina serotonina. Serotonin je neurotransmiter koji ima ulogu u migraciji i diferencijaciji neurona. On zajedno s genima za serotoninske transportere sudjeluje u regulaciji ponavljajućih ponašanja (Muller i sur., 2016). Uz promijenjene razine serotonina, uočeno je i da je razina oksitocina kod autistične djece snižena, ali kod odraslih normalna ili povišena što nam ukazuje na to da ima vrlo bitnu ulogu u periodu razvoja mozga. Oksitocin je hipofizni neuropeptidni hormon sintetiziran unutar hipotalamusa. Dokazano je da ima važnu ulogu u regulaciji nekih oblika ponašanja povezanih s neuropsihijatrijskim poremećajima poput socijalnih interakcija i donošenja odluka. Ima ulogu ponajviše u razvijanju privrženosti, a povezan je i s anksioznošću. Njegovu ulogu možemo povezati s ključnim simptomima autizma (Romano i sur., 2016). Snižena razina oksitocina može biti posljedica polimorfizma na genskim lokusima za njegovu sintezu. Oksitocin djeluje na GABA receptore. GABA-ergični interneuroni djeluju ekscitacijski tijekom prenatalnog razdoblja, a zatim prelaze u svoju inhibitornu ulogu, a upravo za taj prijelaz je potreban oksitocin (Tyzio i sur., 2014). Interneuroni luče relin čija uloga obuhvaća migraciju neurona, nastanak korteksa odnosno kore velikog mozga i plastičnost sinapsi. Osim relina, oni luče i GABA-u, inhibitorni neurotransmiter. GABA, kao i neki okolišni čimbenici, mogu regulirati lučenje relina pa tako u slučaju da dođe do hipermetilacije DNK u GABA-ergičnim interneuronima prilikom izloženosti majke valproatu, poremeti se regulacija relina i normalni biokemijski procesi u organizmu što može dovesti do razvoja autizma (Millan i sur., 2016).

### **3 ZAKLJUČAK**

Autizam je vrlo kompleksno stanje organizma. Iako se pretpostavlja da postoji mnogo čimbenika koji dovode do razvoja autizma, od genetskih do okolišnih, teorija uzročnika autizma nije potpuno razjašnjena. S obzirom da je to multifaktorska bolest, teško će se naći samo jedan izravan uzrok, no s mnogim budućim istraživanjima će se moći još bolje razjasniti njegova etiologija. Poznato je mnoštvo rizičnih gena za autizam, no uz njih važnu ulogu imaju i epigenetski mehanizmi. Mutacije uzrokuju promjene, bilo na razini gena, stanica ili tkiva pa čak i na sinapsama, koje su međusobno i vezane različitim fiziološkim putevima. Potrebno je steći još jasnije znanje o uzrocima i mehanizmima koji vode razvoju autizma kako bi se mogli pronaći adekvatni načini liječenja, a potencijalno i spriječiti njegovu pojavu. Napredovanjem tehnologije i razvojem novih znanstvenih metoda, autizam će potencijalno postati jedan od prvih razvojnih poremećaja koji će se razumjeti na neuropsihološkoj razini.

## 4 LITERATURA

- Amaral, D. G., Schumann, C., & Nordahl, C. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences*.
- Autism Science Foundation. (7. 8 2022). Dohvaćeno iz <https://autismsciencefoundation.org/>
- Baron-Cohen, S. (2006). The hyper-systemizing, assortative mating theory of autism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 865-872.
- Baron-Cohen, S., & Bolton, P. (1993). *Autism: The Facts*.
- Beaudet, A. L. (2007). Autism: highly heritable but not inherited. *Nature Medicine*, 534-536.
- Biosca-Brull, J., Pérez-Fernández, C., Mora, S., Carrillo, B., Pinos, H., Conejo, N., . . . Colomina, M. (2021). Relationship between Autism Spectrum Disorder and Pesticides: A Systematic Review of Human and Preclinical Models. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Bodfish, J. W., Symons, F. J., Parker, D. E., & Lewis, M. H. (2000). Varieties of repetitive behavior in autism: comparisons to mental retardation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 237-243.
- Carpita, B., Migli, L., Chiarantini, I., Battaglini, S., Montalbano, C., Carmassi, C., . . . Dell'Osso, L. (2022). Autism Spectrum Disorder and Fetal Alcohol Spectrum Disorder: A Literature Review. *Brain Sciences*.
- Chaste, P., & Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*.
- Chen, J. A., Peñagarikano, O., Belgard, T., Swarup, V., & Geschwind, D. H. (2015). The Emerging Picture of Autism Spectrum Disorder: Genetics and Pathology. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*.
- Christensen, J., Grønberg, T., Sørensen, M., Schendel, D., Parner, E., Pedersen, L., & Vestergaard, M. (2013). Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*.
- Cotney, J., Muhle, R. A., Sanders, S. J., Liu, L., Willsey, J. A., Niu, W., . . . Noonan, J. P. (2015). The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment. *Nature Communications*.

- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S., Schmitz, C., . . . Young, L. (2006). The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neuroscience*.
- Dinstein, I., Thomas, C., Behrmann, M., & Heeger, D. J. (2008). A mirror up to nature. *Current Biology*.
- Dominick, K. C., Davis, N. O., Lainhart, J., Tager-Flusberg, H., & Folstein, S. (2007). Atypical behaviors in children with autism and children with a history of language impairment. *Research in Developmental Disabilities*, 145-162.
- Dufour-Rainfray, D., Vourc'h, P., Tourlet, S., Guilloteau, D., Chalon, S., & Andres, C. R. (2011). Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Fadiga, L., Craighero, L., & Olivier, E. (2005). Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Current Opinion in Neurobiology*.
- Filipek, P. A., Accardo, P. J., Baranek, G. T., Cook, , E. H., Dawson, G., Gordon, B., . . . Volkmar, F. R. (1999). The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 439-484.
- Freitag, C. M. (2007). The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular Psychiatry*, 2-22.
- Happé, F., & Ronald, A. (2008). The 'Fractionable Autism Triad': A Review of Evidence from Behavioural, Genetic, Cognitive and Neural Research. *Neuropsychology Review*, 287-304.
- Happé, F., Ronald, A., & Plomin, R. (2006). Time to give up on a single explanation for autism. *Nature Neuroscience*, 1218-1220.
- Helsmoortel, C., Vulto-van Silfhout, A. T., Coe, B. P., Vandeweyer, G., Rooms, L., van den Ende, J., . . . Van der Aa, N. (2014). A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP. *Nature Genetics*.
- Herbert, M. R. (2010). Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*.

- Hiramoto, T., Kang, G., Suzuki, G., Satoh, Y., Kucherlapati, R., Watanabe, Y., & Hiroi, N. (2011). Tbx1: identification of a 22q11.2 gene as a risk factor for autism spectrum disorder in a mouse model. *Human Molecular Genetics*, 4775-4785.
- Hiramoto, T., Sumiyoshi, A., Yamauchi, T., Tanigaki, K., Shi, Q., Kang, G., . . . Hiroi, N. (2022). Tbx1, a gene encoded in 22q11.2 copy number variant, is a link between alterations in fimbria myelination and cognitive speed in mice. *Molecular Psychiatry*, 929-938.
- Jones, E. J., Gliga, T., Bedford, R., Charman, T., & Johnson, M. H. (2014). Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of infants at risk. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Koenig, K., Tsatsanis, K., & Volkmar, F. (2001). The development of autism: perspectives from theory and research. *Neurobiology and Genetics of Autism: A Developmental Perspective*.
- Lam, K. S., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised: Independent Validation in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 855-866.
- Lefebvre, A., Beggiano, A., Bourgeron, T., & Toro, R. (2015). Neuroanatomical Diversity of Corpus Callosum and Brain Volume in Autism: Meta-analysis, Analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange Project, and Simulation. *Biological Psychiatry*.
- Lord, C., Cook, E. H., Leventhal, B. L., & Amaral, D. G. (2000). Autism Spectrum Disorders. *Neuron*, 355-363.
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., . . . Weinberger, D. (2016). Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews Drug Discovery*, 485-515.
- Minshew, N. J. (1996). Brief report: Brain mechanisms in autism: Functional and structural abnormalities. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Moessner, R., Marshall, C. R., Sutcliffe, J. S., Skaug, J., Pinto, D., Vincent, J., . . . Scherer, S. W. (2007). Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *The American Journal of Human Genetics*, 1289-1297.



- Muller, C., Anacker, A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2016). The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models. *Neuroscience*.
- Müller, R.-A. (2007). The study of autism as a distributed disorder. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 85-95.
- Noens, I., van Berckelaer-Onnes, I., Verpoorten, R., & van Duijn, G. (2006). The ComFor: an instrument for the indication of augmentative communication in people with autism and intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 621-632.
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLOS ONE*.
- Park, H. R., Lee, J. M., Moon, H. E., Lee, D. S., Kim, B.-N., Kim, J., . . . Paek, S. H. (2016). A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Experimental Neurobiology*, 1-13.
- Paro, I. (2019). Genska i epigenska podloga autizma.
- Penn, H. E. (2006). Neurobiological Correlates of Autism: A Review of Recent Research. *Child Neuropsychology*.
- Persico, A. M., & Bourgeron, T. (2006). Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends in Neurosciences*, 349-358.
- Pinel, J. P., & Barnes, S. (2018). *Biopsychology*. Essex: Pearson Education.
- Rai, V. (2016). Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility. *Metabolic Brain Disease*.
- Romano, A., Tempesta, B., Micioni Di Bonaventura, M. V., & Gaetani, S. (2016). From Autism to Eating Disorders and More: The Role of Oxytocin in Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*.
- Rumbaugh, G., Adams, P. J., Kim, J. H., & Haganir, R. L. (2006). SynGAP regulates synaptic strength and mitogen-activated protein kinases in cultured neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.

- Schultz, R. T. (2005). Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *International Journal of Developmental Neuroscience*.
- Shamay-Tsoory, S. G. (2011). The Neural Bases for Empathy. *The Neuroscientist*, 18-24.
- Soorya, L., Kolevzon, A., Zweifach, J., Lim, T., Dobry, Y., Schwartz, L., . . . Buxbaum, J. D. (2013). Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. *Molecular Autism*.
- Stessman, H. A., Willemsen, M. H., Fenckova, M., Penn, O., Hoischen, A., Xiong, B., . . . Kleefstra, T. (2016). Disruption of POGZ Is Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders. *The American Journal of Human Genetics*, 541-552.
- Sun, W., Poschmann, J., Cruz-Herrera del Rosario, R., Parikshak, N. N., Hajan, H., Kumar, V., . . . Prabhakar, S. (2016). Histone Acetylation-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder. *Cell*.
- Tager-Flusberg, H. (2010). The origins of social impairments in autism spectrum disorder: Studies of infants at risk. *Neural Networks*, 1072-1076.
- Tyzio, R., Nardou, R., Ferrari, D. C., Tsintsadze, T., Shahrokhi, A., Eftekhari, S., . . . Ben-Ari, Y. (2014). Oxytocin-Mediated GABA Inhibition During Delivery Attenuates Autism Pathogenesis in Rodent Offspring. *Science*, 675-679.
- Volk, H. E., Ames, J. L., Chen, A., Fallin, D. M., Hertz-Picciotto, I., Halladay, A., . . . Swanson, M. (2022). Considering Toxic Chemicals in the Etiology of Autism. *Pediatrics*.
- Volkmar, F., Chawarska, K., & Klin, A. (2005). Autism in Infancy and Early Childhood. *Annual Review of Psychology*, 315-336.
- Waye, M. M., & Cheng, H. (2018). Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Zorana Bujas Petković, J. F. (2010). *Poremećaji autističnog spektra*. Školska knjiga.