

Владимир ТРАЈКОВСКИ

УДК: 616.89-053.2

## ГЕНЕТИКА НА АУТИЗМОТ

**Кратка содржина**

Аутизмот е комплексно, бихевиорално дефинирано, ситатично нарушување на сè уште незрелиот мозок. Аутизмот не е заболување, туку тоа е синдром со мултипли негенетски и генетски причини. Аутизмот опфаќа широк спектар на развојни нарушувања, карактеризирани со нарушувања во 3 бихевиорални домени: 1) социјална интеракција; 2) говор, комуникација и имагинативна игра и 3) ранг на интереси и активност. Постојат убедливи докази дека идиопатскиот аутизам е наследно нарушување. Ситаката на повторно јавување кај браќата и сестрите на зафатените деца изнесува од 3% до 6%, што е многу повеќе од ситаката на преваленција во општата популација, но многу пониско отколку кај моногенетските заболувања. Постојат 3 главни пристапи за идентификување на генетските локуси, хромозомски региони кои веројатно ги содржат релевантните гени: 1) испитување на целиот геном, трагање по поврзаност на аутизмот со поделените генетски маркери во популацијата на мултипли семејства; 2) цитогенетски студии што можат да водат до молекуларни студии со посочување на релевантните наследни или нови хромозомски аберации кај афектираните индивидуи и кај нивните семејства; и 3) евалуација на кандидат-гените за кои се знае дека го афектираат мозочниот развој. Податоците од целосното испитување на геномот кај мултипли семејства укажуваат на интеракција на најмалку 10 гени во причинувањето на аутизмот. Наводната говорна и јазична регија 7љ31-љ33 изледа најсилно поврзана со аутизмот. Цитогенетските абнормалности во 15љ11-љ13 локусот се прилично честы кај луѓето со аутизам. Родителите треба да разберат дека тие и нивните зафатени деца се единствениот достапен извор за идентификување и за проучување на гените одговорни за аутизмот. Идните клинички корисни пронајкувања и поинтељалните лекови зависат од идентификувањето на овие гени и од откривањето на влијанијата на нивните производи врз мозочниот развој и физиологијата.

**Клучни зборови:** АУТИЗАМ, ГЕНЕТИКА, СУСЦЕПТИБИЛНИ ГЕНИ, ХРОМОЗОМ

## Вовед

Кога Kanner, во 1943 година, за првпат го опишал синдромот на аутизам, тој сугерирал дека аутизмот е резултат на вроден дефект од претпоставено конститутивно потекло. Сепак, во следните 3 децении постоела тенденција да биде отфрлувана можната улога на генетските фактори. Според М. Ратер тоа било времето на претпоставените „ладни“ родители на децата со аутизам и на т.н. „шизофреногени“ мајки. Во тоа време постоела тенденција да се истакнуваат: недостатокот на вертикална трансмисија (односно ретката појава децата со аутизам да имаат родители со аутизам); малата стапка на аутизам кај браќата и сестрите на афектираните деца (проценета во тоа време на 2%), и отсуството на идентификувани хромозомски аномалии кои се поврзани со аутизмот (Rutter, 1967).

**Целта на трудот** е ревијално да ги прикаже новините во генетските студии за истражување на аутизмот, како и генското мапирање, проследено со идентификацијата на суспенцибилните локуси за овој синдром.

## Важноста на наследните фактори во етиологијата на аутизмот

Аутизмот е етиолошки хетероген синдром. Познати и дефинирани медицински состојби се среќаваат кај 10–25% од случаите, а најчести се: фенилкетонурија, конгенитален хипотироидизам, неврокутаните синдроми (туберозната склероза и неврофиброматозата) и некои синдроми (Фрагилен X синдром и Cornelia de Lange). Фамилијарните студии и студиите на близнаци покажуваат постоење на генетска предиспозиција во повеќето идиопатски случаи. Преваленцијата на класичниот аутизам проценета од Е. Фонбон изнесува 5–10 на 10.000 живородени деца (Fonbonne, 2003), додека стапката на аутизмот кај браќата и сестрите на афектираните пробанди изнесува 3–6%, или 50–100 пати поголем од општата популација (Rutter, 1999). Епидемиолошките студии на еднојајцеви близнаци сугерираат дека покачениот фамилијарен повторувачки ризик има генетска основа. Конкордантноста за аутизам кај еднојајцеви близнаци изнесува од 36–90%. Во најголемата студија на А. Бејли и сор., 92% од монозиготните близнаци

се конкордантни за широк спектар на социјални и когнитивни абнормалности. Ова е во спротивност со 10% конкордантноста кај дизиготните парови (Bailey et al., 1995).

Генетските механизми кои предиспонираат аутизам се непознати, но ниту нивото на фамилијарен ризик ниту многу различната конкордантна стапка кај монозиготните и дизиготните близнаци е компатибилна со едноставен моноген модел на трансмисија. Можно е дека Менделовото моногено наследување учествува кај мал број од индивидуите, но кај повеќето од случаите изгледа дека се должи на база на мултипли сусцептибилни гени, познато како полигенско наследување. Во вакви комплексни генетски нарушувања, функционални варијанти на сусцептибилните гени имаат само слаб или умерен ефект: тие даваат зголемен ризик за развој на нарушување, но секој локус е неспособен сам да предизвика цел клинички фенотип. Може да постои хетерогеност со сусцептибилност во прилог на неколку, можно препокриени сетови на меѓусебно поврзани гени. А. Пикелс и сор. создале модели кои користат податоци за фамилии и за близнаци за аутизам и поврзани фенотипови, сугерирајќи дека може да се вмешани помеѓу 2 и 10 локуси (Pickels et al., 1995), а моделот со три меѓусебно поврзани локуси најмногу одговара. Други генетски механизми како што се повторување на триплет на бази или импринтинг, според Е. Маестрини и сор., може да доведе до комплексност во наследувањето и фенотипската варијабилност (Maestrini et al., 2000).

Генетиката дава некои правци за понатамошни истражувања и размислувања за аутизмот. Генетската основа на аутизмот се утврдува преку извршените студии на близнаци, фамилијарните студии, квантитативно-генетски и молекуларно-генетски иследувања.

### **Истражувања на близнаци**

Првото истражување на аутизмот кај близнаци од помал обем ( $N = 21$ ) е направено од С. Фолстеин и М. Ратер (Folstein and Rutter, 1977). Резонот за генетското влијание бил погрешен бидејќи истражувањата кои следувале покажале дека лицата со аутизам многу ретко остварувале љубовни врски и, исто така, многу ретко имале деца, а според тоа, не би можело да се очекува вертикална трансмисија.

Два основни наоди од ова прво истражување на близнаци биле очевидно јасни. Прво, и покрај малиот број, постои значајна монозиготна – дизиготна (МЗ–ДЗ) разлика во конкордантноста. Фактот дека стапката на аутизам кај популацијата е ниска, имплицира дека има силна генетска зависност. Второ, конкордантноста кај МЗ паровите вклучува цела низа на когнитивни и социјални дефицити, а не само сериозната хендикепирачка ситуација од самиот аутизам.

С. Стефенбург и сор. во едно скандинавско истражување на близнаци (Steffenburg et al., 1989) и А. Бејли со сор., во едно британско истражување (Bailey et al., 1995), го потврдиле големото генетско влијание на предиспозицијата кон аутизам. Постојат четири клучни карактеристики на дизајнот: прво, направено е тотално пребарување на случаите, со контактирање на сите клиници и специјални училишта во земјата и на истражување на сите регистри на близнаци. Второ, применети се систематски стандардизирани методи на дијагноза кои користат како интервјуирање на родителите така и набљудување на децата. Трето, употребено е систематско пребарување на медицинските состојби и на хромозомските абнормалности со цел да се фокусира кон истражување на генетските фактори во идиопатскиот аутизам. Четврто, користени се крвните групи за да се испита зиготноста.

Утврдени се четири основни наоди кои се круцијални за генетиката на аутизмот. Прво, големата разлика во стапката на конкордантност за аутизам меѓу МЗ ( $n = 25$ ) и ДЗ ( $n = 20$ ) паровите (60% спрема 5%) ги потврдило поранешните наоди за силината на генетското влијание. Квантитативната анализа индицирала наследност поголема од 90%. Второ, исклучително малата стапка на конкордантност кај ДЗ–парови споредено со онаа кај МЗ паровите, покажува кон веројатноста на епистатски ефекти во кои се вклучени синергистички интеракции меѓу повеќе гени. Оваа шема не е компатибилна со моногенското Менделово заболување. Трето, потврден е наодот дека генетската предодреденост може да е поширока и да вклучува поширок фенотип. Околу 90% од монозиготните парови се конкордантни за смеша од социјални и когнитивни недостатоци – квалитативно слични на оние пронајдени кај класичниот аутизам, но на поблаго ниво. Четврто, истражувањето на 16 МЗ парови кои се конкордантни за аутизам или за атипичен аутизам, покажало дека има огромна клиничка хетерогеност дури и кај парови кои имаат сосема еднакви гени.

## Фамилијарни студии

Втората линија на генетски истражувања е обезбедена преку фамилијарни истражувања. Овие се важни за да се одреди честотата на аутизам кај браќата, сестрите, потомството и родителите, да се проверат семејните шеми на трансмисија во случај каде што има Менделови варијанти.

Истражувањето на фамилиите, направено во болницата (Maudsley), користи методи на мерење кои се директно споредливи со оние во Британското истражување на близнаците, а ги исклучува фамилиите во кои аутизмот бил поврзан со некоја позната медицинска состојба која имало веројатност да биде причина. Семејствата на 99 индивидуи со аутизам систематски биле споредувани со 36-те семејства на лица со Дауновиот (Down) синдромот, притоа користејќи сосема идентичен метод на мерење. Направена е директна оценка на сите роднини од прво колено и систематски, стандардизирани извештаи за подалечните роднини. Честотата на аутизмот кај браќата и сестрите на лицата со аутизам изнесува 3%, а 6% кај оние кои покажуваат некој степен на первазивно развојно нарушување (ПРН). Не биле пронаједни случаи на аутизам и на ПРН кај браќата и сестрите со Даунов синдром.

Зголемувањето на ризикот (можноста за појава на синдромот) кај МЗ-близнаци била 10 пати поголема. Намалувањето на степенот на роднините од прв ред до роднините од втор ред, е искористен за да се процени бројот на гените кои веројатно учествуваат. Наодите сосема јасно ја исклучуваат можноста на само еден ген, и угерираат дека најверојатно се 3 или 4 гени, но има можност за кој било број меѓу 2 и 10 гени (зависно од релативната јачина на влијанието на кој било од овие).

Клучните заклучоци од истражувањата на близнаците и на семејството се дека наследноста на подложноста кон аутизам е 90%, дека подложноста е поголема од традиционалните дијагнози и дека неколку интерактивни гени се веројатно вклучени во етиологијата. Но, сепак остануваат многу битни нерајзаснети прашања. Во нив спаѓаат прашањето за улогата на медицинските состојби и на хромозомските аномалии, клиничките симптоми на генетската хетерогеност, дефинирачките карактеристики на поширокиот фенотип, односот меѓу поширокиот фенотип и традиционалниот аутизам и карактеристиките на фенокопиите.

## Молекуларна генетика

Силната генетска предиспозиција и раната возраст на појавување го прават аутизмот кандидат за молекуларно-генетски пристапи за идентификација на биолошките механизми.

Во 90-тите години станало евидентно дека е неопходно користењето на молекуларната генетика и дека технологијата достигнала до оној степен кога било можно да се направи овој потфат. Е. Маестрини и сор. сметаат дека развојот на роботските техники и достапноста на многу голем број полиморфни микросателитски генетски маркери направиле да стане реална практична можност да се изведе целосен скен (пребарување) на геномот (Maestrini et al., 1998). Во планирањето на едно истражување од областа на молекуларната генетика постојат три карактеристики кои го прават аутизмот многу добар синдром за овој начин на пристап, а постојат и три карактеристики кои претставуваат проблеми. Позитивните страни се во тоа дека има многу постојани докази за силна генетска подложност, со наследност за подложност кон аутизам над 90%, докази за релативно малиот број (веројатно околу 10) на гени за суспенцибилност и достапноста на добро стандардизирани дијагностички мерки со докажана сигурност. Негативностите се во недостигот на добри кандидат-гени, недостигот на докази за модусот на генетска трансмисија и значајната несигурност околу границите на фенотипот. Ова значело дека истражувањата за поврзаност кај големите семејства се несоодветни, недостигот на кандидат-гени значел дека постоеле слаби докази за какво било истражување за поврзаност и, оттаму, очигледниот избор за начинот на истражување бил дизајнот со афектирани парови на браќа и сестри.

Било можно да се користат добро стандардизирани дијагностички мерки за да се фокусира на добро одреден тесен дијагностички концепт. Било погодно и можно да се исклучат единките со значајни ретардации, да се исклучат случаите кои може да бидат поради медицински причини. Исто така, систематското пребарување кај мултипните семејства (семејства со најмалку два афектирани члена) е суштинско.

Веројатноста за генетска хетерогеност, заедно со фактот дека потрагата мора да биде по гени со повеќекратна суспенцибилност значи дека е суштински да се има голем примерок на сестринско-братски парови. Кандидат-гените коишто се вклучени во

причината на аутизмот се гени чишто производи играат улога во развојот на мозокот или се поврзани со мозочните структури, невротрансмитерите или невромодулаторите, посочени како причина за аутизам. Во согласност со тоа, се воспоставил меѓународен конзорциум, каде што биле поставени стандардни методи за да се проверува сигурноста и да се презема тотално пребарување на геномот од страна на П. Монако и колегите во Wellcome Trust Centre за хумана генетика. Наодите покажале позитивен логаритам, со можност на основа 10 ЛОД оценка за локација на хромозомот 7, заедно со нешто послабо позитивни наоди за локација на пет други хромозоми (IMGSAC, 1998). Оценката ЛОД е статистички израз кој ја квантифицира веројатноста дека два локуса се поврзани или неповрзани, во овој случај поврзаноста меѓу локацијата на хромозомот 7 и еден од постулираните локуси за гените на суспензибилност кон аутизам. Овој наод го прави првиот круцијален чекор кон откривањето на гените за суспензибилност кон аутизам што значи дека тоа се гени кои се причински имплицирани за подложност кон аутизам, но кои самите по себе не го причинуваат директно.

Историјата на психијатриската генетика, на самиот почеток, е полна со тврдења за позитивни наоди кои понатаму не можеле да се повторат и морале да се повлечат, или барем во голема мера да бидат променети. Потребно е да се преземат неколку следни чекори. За почеток, Меѓународниот конзорциум го зголемил бројот на примероците на афектирани роднини при одредувањето дали е одржлива оценката ЛОД. Дури, уште посуштински, какво што е правилото во сите науки, задолжително е повторувањето во независни примероци. Ниту едно откритие не е валидно додека не биде потврдено од други истражувачи. Според А. Филипе и сор., наодот на други истражувачки групи низ светот, кои имаат споредлив број примероци на браќа-сестри парови, довел до неформални извештаи дека имаат слични, но сепак послаби позитивни наоди во речиси истата позиција на хромозомот 7 (Phillippe et al., 1999). Она што е сега потребно да се направи е некој облик на метаанализа ширум различни истражувања.

Генското мапирање се потпира на барањето на косегрегацијата на полиморфните ДНК-маркери (природно појавени варијации во ДНК-секвенцата) со нарушувањето. Статистички сигнификантна поврзаност меѓу нарушувањето и маркерите на идентификуваните генски локуси подразбира близок суспензибилен

локус, дозволувајќи идентификација на генот, без претходно знаење на неговата биолошка функција. Има два различни пристапи на генско мапирање: **linkage** и **асоцијација**. **Linkage**-от е базиран на идентификување на маркерите коишто се во косегрегација со болеста во фамилиите и употребуваат повеќе генерационски родослови коишто содржат повеќе афектирани индивидуи, кај кои е можно да се заклучи за начинот на наследување на локусот на болеста и да се специфицираат релевантните параметри. Кај генетските комплексни заболувања, начинот на наследување општо е непознат и големите афектирани родослови се недостапни. Затоа се користат алтернативни „model free“ linkage методи за поврзување кои не бараат спецификација на моделот за наследување, но, во замена, се потпираат на проценување на поделбата на алелите меѓу две или повеќе афектирани индивидуи. Целта е да се идентификуваат маркерите на кои афектираните парови делат алели повеќе од очекуваното, како и тие маркери може да се поврзани за суспенцибилните гени. Иако методите на „model free“ linkage се одржливи, тие имаат релативно мала моќ на откривање на гени со мал ефект, ситуација во која асоцијативните студии се помоќни. Стратегиите за **асоцијација** се базирани на идентификување на алели кои покажуваат сигнификантно различни бројки во примероци на афектирани и на контролни индивидуи. Студиите случај-контрола користат неповрзана контрола и внимателно совпаѓање за да се избегне лажно позитивен резултат, бидејќи случаите и контролата се извлечени од различни пулови на гени. Фамилијарно асоцираните модели, како што е **транс-мисивниот дизеквilibrium тест (ТДТ)**, ја надминуваат оваа тешкотија со употреба на внатрешна контрола на фреквенцијата на родителските алели кои не се пренесени на афектираниот потомок. Поврзаноста на посебниот алел со болеста е присутна ако алелот е замешан во етиологијата на болеста или ако е во **linkage disequilibrium** со суспенцибилниот локус. Асоцијацијата може да се открие само ако алелот е многу блиску до или е во суспенцибилниот локус, така што пристапот е да се тестира полиморфизмот во познатите кандидат-гени или како алатка за мапирање на регионите од интерес, идентификуван со linkage студиите.

Едно од ограничувањата на **linkage** студиите (истражувајќи ко-наследност, односно наследство во семејствата во кои постои поврзаност меѓу локусот на генот кој се истражува и состојбата



која се истражува) е тоа што позитивниот наод покрива голема област на хромозомот. **Асоцијативните** студии, базирани на релативно различната стратегија со користење на linkage дизеквилибриум за да се бараат разликите меѓу случаите и контролите кај алелните примероци, може да помогнат за да се намали овој недостаток. С. Спилман и Џ. Јуенс го употребуваат трансмисивниот дисеквилибриум тест што претставува најдобар метод бидејќи ги контролира стратификационите пристрасности (**biases**) и поради тоа што, со него, се тестира како асоцијацијата така и linkage-от (Spielman and Ewens, 1996). Стратификационата пристрасност се појавува затоа што случаите и контролите може да се разликуваат во нивните алелни примероци поради тоа што се разликуваат во нивното етничко потекло повеќе отколку од која било причина која е поврзана со болеста која се истражува. Во врска со тоа, важно е дека суштинските етнички варијации може да бидат доста суптилни, како што е разликата ако имате финско отколку шведско потекло. ТДТ има предност што побарува ДНК проби од само едно афектирано дете и од обата родитела. Во согласност со тоа, може и треба да се изведува кај случаи со примероци од поединци, исто како и со примероци од мултипли семејства. Ова се случува во лабораториите на неколку истражувачки групи на Меѓународниот конзорциум.

Стратегиите за асоцијација ја имаат предноста над стратегиите за linkage поради тоа што се подобри за детекција на многу мали генетски влијанија (ефекти). Досега, тие се зависни од достапноста на кандидат-гените, коишто недостасуваат кај аутизмот. Потребно е да се продолжи со испитувањата кои се применливи на специфични генетски болести кои се асоцирани со аутизмот. Туберозна склероза е една можна насока поради доказите дека сигнификантно мала група од околу 5% од аутистични индивидуи ја имаат оваа болест.

### **Цитогенетски студии**

Според Р. Муле и сор., цитогенетските анализи долго време се користени за да се откријат хромозомските дефекти кај пациентите со аутизам. Нешто помалку од 10% од причините за аутизам се должат на хромозомски аберации. Кај аутизмот се среќаваат делеции, транслокации и дупликации (Muhle et al., 2004).

А. Ешли-Кок со сор., наоѓаат транслокации на хромозомот 7, и тоа во регијата q22-q33. Протеинот реелин (RELN) е голем гликопротеин, потенцијално вклучен во невронската миграција за време на развојот. Промените во RELN-протеинот го засегаат кортикалниот и церебеларниот развој, а церебеларните абнормалности се чест наод кај аутизмот (Ashley-Koch et al., 1999). Многу други гени се испитуваат во локусот 7q22-q33, а тоа се: FOXP2, невронскиот пентраксин 2 (NPTX2) и некодирачкиот РНА транскрипт, означен како ТЦАГ\_4133353, IMMP2L и PAS1/CT7. Во моментот истражувачите прават асоцијативни студии за да ја откријат валидноста на овие гени како причина за аутизмот.

Аберациите на хромозомот 15 се најчесто известувани кај аутизмот (1–4%). Повеќето популациони студии опишуваат дупликации, делеции и инверзии. С. Сатклиф и сор. наведуваат дека дупликациите можат да се случат како интерстициелни тандемски повторувања или како прекуброен изодицентричен хромозом 15 (со присуство на екстрахромозом 15 со 1 или 2 копии на 15q11-q13 регијата). Забележливо е дека асоцијацијата меѓу аутизмот и дупликацијата на 15q11-q13 во таа регија изгледа дека зависи од мајчинската трансмисија. Треба да се земе предвид можноста за геномски импринтинг. Прецизниот механизам инволвиран во импринтингот останува нејасен, но тоа значи дека на експресијата на генот влијае дали тој е наследен од мајкина или од таткова страна. Се чини дека, на некој начин, генот е маркиран во процесот на трансмисијата од родителот до потомството. Во таа регија се наоѓа кластерот на гени за GABA<sub>A</sub> рецепторот, што е составен од гени за 3 рецепторни субединици: GABRB3, GABRA5 и GABRG3. Овие гени се вовлечени во инхибицијата на ексцитаторните нервни импулси (Sutcliffe et al., 2003). Кога М. Ратер и сор. го испитувале потеклото на родителите, сите 15q дупликации, асоцирани со аутизам, произлегле од мајката зголемувајќи ја можноста кој било суспендибилен локус за аутизам да биде импринтиран (Rutter et al., 1999).

Абнормалностите на половите хромозоми ретко биле објавени во врска со аутизмот. Интерсно откритие е дека 3/4 од индивидуите со аутизам се мажи. Скузе и сор. опишале зголемена инциденција на аутизам кај жени со Тарнеров (Turner) синдром. Тие, исто така, нашле дека мајчинското потекло на единствениот X-хромозом е асоцирано со сигнификантен дефицит во социјалната когнитивност и на вербалниот IQ, во однос на потеклото од татко-

то. Нејасно е дали оваа посебна појава на импринтинг ефект е релевантна кај идиопатските случаи, но изгледа дека татковците покажуваат повисока стапка на поумерени фенотипови, отколку мајките (Skuse et al., 1997).

Првите извештаи за фрагилниот X-синдром од К. Џилберг и Џ. Валштром довеле до тврдења дека тој бил честа причината за аутизам (Gillberg and Wahlstrom, 1985). Последователните истражувања во кои се користеле оригинални методи на култура на ткиво покажале дека фрагилниот X-синдром е присутен кај помалку од 5% од индивидуите со аутизам (Bailey et al., 1995).

М. Клаук и сор., во една голема студија, направиле Southern blot анализа на крвта кај 141 пациент и не успеале да најдат сигнификантна мутација на триплетот CGG на FMR-1 генскиот локус, што го исклучува овој локус како кандидат-ген за аутизмот. Сите досегашни наоди за аутизмот, во поглед на одговорниот генски локус за аутизам, посочуваат кон фрагилизација на псевдоавтомносниот q 27.3 регион на X-хромозомот (Klauck et al., 1997).

Позитивни асоцијации, користејќи дизајни за контрола на случаите, биле објавени за полиморфизам на неколку локуси, вклучувајќи го c-Harvey-ras-1 (HRAS1) генот, EN2 хомеогенот и специфични ХЛА хаплотипови. Овие асоцијации може да се лажни што се должи на популационата стратификација или на релативно малиот број примероци и потребната потврда. Гени кои најмногу ветуваат се оние кои ја регулираат невротрансмитивната активност, делумно серотонинергичниот систем. Неколку асоцијативни студии ги испитувале специфичните варијанти на генот за транспорт на серотонин (5-НТТ) за поврзаност со аутизмот. Х. Кук и сор. објавиле асоцираност со алел на 5-НТТ генот во примерок од САД (Cook et al., 1997), а една германска ГДТ студија објавила почеста трансмисија на долгата варијанта и не се повторила асоцираност во други независни примероци од фамилии. Покрај овие контрадикторни наоди, серотонинергичниот систем останува во фокус на студиите.

Со сигурност може да се предвиди дека, во следните неколку години, овие различни истражувачки пристапи ќе бидат успешни во идентификацијата на неколку гени за подложност кон аутизам. Оттаму, неопходно е да се клонираат гените за суцептибилност, да се одредат ефектите на гените врз протеините и да се одреди патеката од овие генетски ефекти до фенотипот за аутизам. Сепак, ќе биде неопходно да се продолжи со оценување на поширокиот

фенотип и да се примени севкупниот опсег на стратегии од молекуларната биологија кон тој фенотип. Ќе биде важно да се бара развиток на мерки за димензионален фенотип, и откако тоа ќе се направи, да се користат QTL пристапи со јасно дискордантни парови на браќа и сестри. Во моментот, не се знае дали постои димензионален еквивалент на аутизмот, но останува реална можност која треба да се истражува.

### **Квантитативни генетски истражувања**

Понекогаш се мисли дека времето на квантитативната генетика е минато, но тоа не е така. Во врска со аутизмот, постои потреба за истражувања на близнаци и на семејства со поширок фенотип. Во моментот се знае нешто за појавувањето на такви фенотипови кај роднините на индивидуите со аутизам, но нема адекватни истражувања во кои почетната точка е **пробанд** со поширок фенотип. Исто така, постои повеќе простор за истражувања на МЗ-парови варијации заради истражување на можните клинички показатели на генетската хетерогеност. Причината за јасната машка надмоќ во случаите со аутизам е доста нејасна и насоките може да се добијат со компарација на машки и женски индивидуи кои припаѓаат на мултипните семејства. Може да се добијат информации од истражувањата на семејствата за обемот на главата, за нивоата на серотонин, и др.

Еден очигледен приоритет се дава на истражувањата за да се разбере феноменот на поширокиот фенотип. До денес, тоа главно се концептуализира и се мери како послаба варијанта на аутизам. Неговата оценка треба да се потпира на комбинацијата на социјалните недостатоци, комуникативните недостатоци и повторливите стереотипни интереси, на начин како што се опсервирани и за нив е известно од самите индивидуи и од други. Како и секогаш, неопходни се повеќекратни методи на оценување со употреба на различни извори на податоци. Извесно упатство може да се добие од возраста при првата манифестација. Постои значаен потенцијал во користењето на шемата на социјалните когнитивни абнормалности како критериум за потврдување. Постојат цел вриетет на показатели во литературата, но за да се применат овие насоки на систематски начин, ваквите абнормалности би требало да се димензионираат и да се квантифицираат и потоа да се

поврзат со други мерки за социјално функционирање. Веројатно најголемиот потенцијал лежи во комбинацијата на теоријата на мисловните способности, тестирано на натуралистички начини, и прагматските квалитети во конверзациски говор, но централните одлики на кохерентноста и аспектите на егзекутивно планирање, исто така треба да се земат предвид. Сепак, веројатно е дека дефицитите во егзекутивното планирање можат да докажат дека немаат дијагностичка специфичност.

Потребно е да се одредат разликите во честотата на помалата варијанта меѓу роднини на пробанди со аутизам и на роднини на пробанди со шизофренија или некоја друга состојба која е генетски различна од аутизам, но која има врска со социјалните проблеми. Ова треба да се следи со анализа за да се одредат разликите во одредената шема на фенотипот меѓу овие абнормалности во двете групи. Поентата е во тоа дека постојат премногу различни причини за социјалните комуникациски проблеми и за проблемите со однесувањето кај луѓето и дека е суштинска способноста да се одреди што е јасната разлика кај оние со аутизам.

Како да се стигне до таа точка? Во почетокот е потребно фокусирање на абнормалностите најдени кај индивидуите со аутизам кои имаат нормално ниво на неговорна интелигенција. Дијагнозата на поширокиот фенотип мора да се поврзе со истражувања на функционирањето на мозокот со употреба на функционални рендгенграфии и со употребата на молекуларни техники во генетиката. Како што веќе беше кажано, постојат битни разлики меѓу поширокиот фенотип и традиционалниот аутизам и неопходно е да се преземат истражувања за да се одреди дали е ова последица на различни генетски „дозии“, различни модели на гените или дејствување на некои негенетски фактори кои, во блиска иднина, треба да се утврдат.

Важно е да се смета на можноста дека во гените за суспензивност кон аутизам може да се вклучат и некои кои учествуваат во можноста за други недостатоци во развојот на говорот. Е. Фишер со сор., во врска со тоа, напоменува дека локусот пронајден за невообичаена форма на семејно говорно нарушување е сместен доста близу до оној на хромозомот 7 кој, се чини, е поврзан со аутизмот (Fisher et al., 1998). Исто така, ќе биде значајно да се земе предвид можноста дека процесите на ризик вклучуваат недостаток на протективни гени, исто како и присуство на гени за суспензивност кон аутизмот.

## Функционален геном

Мора да се земе предвид што ќе биде потребно за генетските откритија на аутизмот да бидат преведени во клинички корисни начини за превенција или за третирање. А. Чакраварти констатира дека треба да се помине долг пат од идентификацијата на гените до развојот на нови делотворни терапии (Chakravarti, 1999). Како што е добро познато, идентификацијата на гените за суспенцибилност стана возможна преку напредците во молекуларната генетика и преку информациите достапни со секвенционирањето на човековиот геном. Развојот на полиморфизми на еден нуклеотид и на микросателитски маркери ќе го помогнат понатаму овој развој. Стапките потребни за да се разбере функционирањето на овие гени се многубројни и различни и мора да се сфати дека не постои добро воспоставен начин за овој процес на истражување. Постои истражување фокусирано директно на самите гени, со различни животински модели кои се суштински дел на процесот, но и со биоинформатиката во поврзувањето на информациите преку видовите и преку различните начини на истражување. Р. Капечи споменува дека трансгенетиката (вметнувањето на гени) и техниката на „нокаут“ на гени ќе одиграат суштинска улога во одредувањето на дејствувањето на гените бидејќи обезбедуваат експериментален пристап кон генетското дејство (Carrechi, 1994). Овие методи веројатно ќе бидат тешки за применување кај аутизмот поради проблемите со мерењето на релевантните фенотипски карактеристики кај глувците. Исто така, ќе биде суштински да се користат новите технологии на протеомика (наука за својствата на протеините) и транскриптомика (разновидни технологии за пребарување на содржината на информативната РНК).

Откако ќе се открие природата на функциите на гените, следниот чекор вклучува идентификација на процесот на ризик според кој аномалиите на функционирањето на гените доведуваат до фенотипот на аутизам. Ова ќе бара истражување за да се разбере работата на биолошкиот систем (молекуларна клеточна биологија), но, исто така, ќе вклучува одредување на тоа како генетскиот ризик има меѓудејство со развојните процеси или со еколошките опасности (надворешни фактори) од некој вид, барајќи истражување од областа на молекуларната епидемиологија. Доколку сето ова биде успешно, тогаш ќе биде можно да се дојде

до следниот чекор во грубото одредување на моделот на болеста. Тоа ќе бара истражувања од интегративната биологија коишто се комбинирани со експериментални тестови, со цел да се одреди дали моделот е правилен во неговите детали исто како и во севкупната форма. М. Ратер заклучува дека, дури и изградбата на валиден модел на болеста, самата по себе, не обезбедува клинички ефикасни методи за превенција или за третирање (Rutter, 2000).

### Заклучок

Во последните 30 години е постигнат извонреден напредок во разбирањето на улогата на генетските влијанија кај аутизмот. Поминат е долг пат од размислувањата во раните 70-ти години кога дури и бихевиоралните генетичари се сомнеаа дека постојат некакви генетски влијанија во врска со аутизмот. Покрај тој скептицизам, се знае дека генетските влијанија се многу важни во предиспозицијата кон аутизам, дека вклучуваат дејствување на неколку меѓузависни (интерактивни) гени и дека подложноста се протега далеку повеќе од традиционалните концепти за хендикепирачка болест која е често проследена со некој степен на ментална ретардација а често и со развој на епилепсија во адолесценција. Постојат сите причини да се биде оптимистичен за можноста дека генетските истражувања ќе доведат до биолошки истражувања кои, на крајот, ќе ги одредат основните причински нервни процеси и дека нивното разбирање ќе доведе до значајна клиничка корист. За овој истражувачки програм да биде успешен, ќе мора да комбинира клинички, епидемиолошки, и генетски иследувања и ќе зависи од суштинските напредоци во неколку од овие полиња.

Недамнешните молекуларно-генетски студии покажуваат дека целта на идентификацијата на сусцептибилните гени за аутизам може скоро да биде постигната. Наодите за linkage сугерираат дека има голема можност регијата на 7q хромозомот да содржи сусцептибилен локус за аутизам. Сепак, изолацијата на генот во оваа регија сè уште претставува значаен предизвик. Објавените linkage пикови покриваат многу голема геномска регија (45 cM) и, иако, може да е вклучен повеќе од еден локус, варијациите во процена на локацијата може да бидат случајно зголемени или да се должат на

други фактори кои можат да го попречат генското мапирање, како што е зголемена стапка на рекомбинација. Метаанализата нуди еден пристап за добивање максимум информации од разни студии. Сега, 15q регијата дава послаб доказ за linkage, но релативно висока инциденција на хромозомски абнормалности ја поддржува улогата на оваа регија во етиологијата на аутизмот, иако ефектот на овој locus може да е намален до помала субгрупа на случаи со аутизам. Интересно е дека 15q и 7q региите содржат импринтирани гени кои сугерираат дека абнормалниот импринтинг може да е вмешан во етиологијата на аутизмот.

Во следните неколку години може да очекуваме нови геномски скрининзи и зголемување на постојните групи на фамилии. Поголеми примероци би помогнале сите групи да направат поголема разлика меѓу вистинските и лажните linkage-и, и може да се појават следните покриени регии на linkage. Може, исто така, да се предвиди употреба на посоефицицирани аналитички пристапи за издвојување на целосната генетска информација од податоците за фамилијата, со мерење на полесните аутистични фенотипови и со димензионирање на различните фенотипски компоненти за употреба во квантитативната анализа на особините на locusите (QTL). Идентификацијата на првиот суцептибилен ген за аутизам може да го забрза откривањето на другите гени и ќе овозможи насочување кон механизмите кои лежат во основата на абнормалниот развој и на функцијата на мозокот. Скокот во нашето знаење ќе биде главен во развојот на нови стратегии за превенција и за лекување.

(Рецензент: *проф. д-р М. Сироски*)



## ЛИТЕРАТУРА

- Ashley-Koch, A., Wolpert, C.M., Menold, M.M., et al., 1999, Genetic studies of autistic disorder and chromosome 7, *Genomics*, 61, 227–236.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., and Rutter, M., 1995, Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study, *Psychol Med*, 25, 63–77.
- Capecchi, M.R., 1994, Targeted gene replacement, *Scientific American*, 270, 34–41.
- Chakravarti, A., 1999, Population genetics-making sense out of sequence. *Nature genetics*, 21, 56–60.
- Cook, E.H., Courchesne, R., Lord, C., Cox, N.J., Yan, S., Linkoln, A., Haas, R., Courchesne, E., & Leventhal, B.L., 1997, Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder, *Mol Psychiatry*, 2, 247–250.
- Fisher, S.E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K.E., Monaco, A.P., & Pembrey, M.E., 1998, Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder, *Nat Genet*, 18, 168–170.
- Folstein, S., and Rutter, M., 1977, Infantile autism: a genetic study of 21 pars, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 18, 297–321.
- Fombonne, E., 2003, The prevalence of autism, *JAMA*, 29, 769–786.
- Gillberg, C., Wahlstrom, J., 1985, Chromosome abnormalities in infantile autism and other childhood psychoses: a population study of 66 cases, *Developmental Medicine and Child neurology*, 27, 293–304.
- International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, 1998, A full genome screen for autism with evidence for a linkage to a region on chromosome 7q, *Human Molecular Genetics*, 7, 571–578.
- Klauck, S.M., Munstermann, E., Bieber-Martig, B., Ruchl, D.L., Shmotler, G., Poustka, A., Poustka, F., 1997, Molecular genetic analysis of the FMR-1 gene in a large collection of autistic patients, *Hum Genet*, 100 (2), 224–229.
- Maestrini, E., Marlow, A.J., Weeks, D.E., Monaco, A.P., 1998, Molecular genetic investigations of autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 439–449.
- Maestrini, E., Paul, A., Monaco, A., Bailey, A., 2000, Identifying autism susceptibility genes, *Neuron*, 28, 19–24.
- Muhle, R., Trentacoste, V.S., Rapin, I., 2004, The genetics of autism, *Pediatrics*, 113 (5), 472–486.

- Phillippe, A., Martinez, M., Guilloud-Bataille, M., Gilberg, C., Rastam, M., Sponterm, E., Coleman, M., Zapella, M., Aschauser, H., Van Maldergerme, L., Penet, C., Feingoll, J., Brice, A., Leboyer, M., & Paris Autism Research International Sibpair Study,** 1999 Genome-wide scan for autism susceptibility genes, *Human Molecular Genetics*, 8, 805–812.
- Pickles, A., Bolton, P., Macdonald, H., Bailey, A., Le Couteur, A., Sim, C.H., and Rutter, M.,** 1995, Latent-class analysis of recurrence risk for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism, *Am J Hum Genet*, 57, 717–726.
- Rutter, M.,** 1967, Psychotic disorders in early childhood. In Coppen A.J. and Walk A. (eds.), *Recent Developments in Schizophrenia*. Ashford, Kent: *Headley Bros/RMPA*, pp. 133–158.
- Rutter, M.,** 1999, The Emanuel Miller Memorial Lecture 1998 – Autism: Two-way interplay between research and clinical work, *J Child Psychol Allied Disciplines*, 40, 169–188.
- Rutter, M., Silberg, J., O’Conor, T., Simonoff, E.,** 1999, Genetics and child psychiatry: Advances in quantitative and molecular genetics, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40, 3–18.
- Rutter, M.,** 2000, Genetic studies of autism: from the 1970s into the Millenium, *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 3–14.
- Skuse, D.H., James, R.S., Bishop, D.V., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., Creswell, C., Mc Gurk R., and Jacobs, P.A.,** 1997, Evidence from Turner’s syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function, *Nature*, 387, 705–708.
- Spielman, R.S., & Ewens, W.J.,** 1996, Invited editorial: The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association, *American Journal of Human Genetics*, 59, 983–989.
- Steffenburg, S., Gillberg, C., Hellgren, L., Anderson, L., Gilberg, I., Jacobson, G., and Bohman, M.,** 1989, A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 30, 405–416.
- Sutcliffe, J.S., Nurmi, E.L., Lombroso, P.J.,** 2003, Genetics of childhood disorders: XLVII. Autism, part 6: duplication and inherited susceptibility of chromosome 15q11-q13 genes in autism, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42, 253–256.

Vladimir TRAJKOVSKI

## GENETICS OF AUTISM

### Abstract

*Autism is a complex, behaviorally defined, static disorder of the immature brain. Autism is not a disease but a syndrome with multiple nongenetic and genetic causes. Autism is a wide spectrum of developmental disorders characterized by impairments in 3 behavioral domains: 1) social interaction; 2) language, communication, and imaginative play; and 3) range of interests and activities. There is convincing evidence that idiopathic autism is a heritable disorder. The recurrence rate in siblings of affected children is 3% to 6%, much higher than the prevalence rate in general population but much lower than in single-gene diseases. There are 3 main approaches to identifying genetic loci, chromosomal regions likely to contain relevant genes: 1) whole genome screens, searching for linkage of autism to shared genetic markers in populations of multiplex families; 2) cytogenetic studies that may guide molecular studies by pointing to relevant inherited or de novo chromosomal abnormalities in affected individuals and their families; and 3) evaluation of candidate genes known to affect brain development. Data from whole-genome screens in multiplex families suggest interactions of at least 10 genes in the causation of autism. A putative speech and language region at 7q31-q33 seems most strongly linked to autism. Cytogenetic abnormalities at the 15q11-q13 locus are fairly frequent in people with autism. Parents need to understand that they and their affected children are the only available sources for identifying and studying the genes responsible for autism. Future clinically useful insights and potential medications depend on identifying these genes and elucidating the influences of their products on brain development and physiology.*

**Keywords:** AUTISM, GENETICS, SUSCEPTIBILITY GENES, CHROMOSOME