

## **Znaczenie czynników genetycznych oraz przed- i okołoporodowych w etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu – wskazania do konsultacji genetycznej**

### **The role of genetic factors and pre- and perinatal influences in the etiology of autism spectrum disorders – indications for genetic referral**

Filip Rybakowski<sup>1,2</sup>, Izabela Chojnicka<sup>3</sup>, Piotr Dziechciarz<sup>4</sup>,  
Andrea Horvath<sup>4</sup>, Małgorzata Janas-Kozik<sup>5</sup>, Anetta Jeziorek<sup>6</sup>,  
Ewa Pisula<sup>7</sup>, Anna Piwowarczyk<sup>4</sup>, Agnieszka Słopień<sup>8</sup>,  
Joanna Sykut-Cegielska<sup>9</sup>, Hanna Szajewska<sup>4</sup>,  
Krzysztof Szczałuba<sup>10,11</sup>, Krystyna Szymańska<sup>12</sup>, Anna Waligórska<sup>13</sup>,  
Aneta Wojciechowska<sup>14</sup>, Michał Wroniszewski<sup>15</sup>, Anna Dunajska<sup>3,13</sup>

<sup>1</sup>Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży IPiN w Warszawie

<sup>2</sup>Uniwersytet SWPS, Wydział Zamiejscowy w Poznaniu

<sup>3</sup>Poradnia Zaburzeń Komunikowania Kliniki Audiologii i Foniatrii,  
Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu w Kajetanach

<sup>4</sup>Klinika Pediatrii WUM

<sup>5</sup>Klinika Psychiatrii i Psychoterapii ŚUM w Katowicach

<sup>6</sup>Klinika Neurologii WUM

<sup>7</sup>Katedra Psychologii Rehabilitacyjnej Uniwersytetu Warszawskiego

<sup>8</sup>Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży UM w Poznaniu

<sup>9</sup>Klinika Chorób Metabolicznych, Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

<sup>10</sup>Poradnia Genetyczna Medgen w Warszawie

<sup>11</sup>Poradnia Genetyczna Mastermed w Białymstoku

<sup>12</sup>Klinika Psychiatrii Wieków Rozwojowego WUM

<sup>13</sup>Centrum Terapii Autyzmu SOTIS w Warszawie

<sup>14</sup>Zakład Pedagogiki Specjalnej UAM w Poznaniu

<sup>15</sup>Fundacja Synapsis w Warszawie

### Summary

Autism spectrum disorders (ASD) are caused by disruptions in early stages of central nervous system development and are usually diagnosed in first years of life. Despite common features such as impairment of socio-communicative development and stereotypical behaviours, ASD are characterised by heterogeneous course and clinical picture. The most important aetiological factors comprise genetic and environmental influences acting at prenatal, perinatal and neonatal period. The role of rare variants with large effect i.e. copy number variants in genes regulating synapse formation and intrasynaptic connections is emphasised. Common variants with small effect may also be involved, i.e. polymorphisms in genes encoding prosocial peptides system – oxytocin and vasopressin. The environmental factors may include harmful effects acting during pregnancy and labour, however their specificity until now is not confirmed, and in some of them a primary genetic origin cannot be excluded. In several instances, especially with comorbid disorders – intellectual disability, epilepsy and dysmorphias – a detailed molecular diagnostics is warranted, which currently may elucidate the genetic background of disorder in about 20% of cases.

**Słowa kluczowe:** genetyka, zaburzenia ze spektrum autyzmu, etiopatogeneza

**Key words:** genetics, autism spectrum disorders, aetiopathogenesis

### Wstęp

Zaburzenia ze spektrum autyzmu (autism spectrum disorders – ASD) są nowo utworzoną kategorią diagnostyczną, która znalazła się w rozdziale „Zaburzenia neurorozwojowe” piątej wersji klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (DSM-5). Dwa osiowe objawy ASD, czyli zaburzenia komunikacji społecznej oraz stereotypowe zachowania, mogą występować od najwcześniejszych miesięcy życia, choć zwykle rozpoznanie stawiane jest w wieku kilku lat. Przyczyn wczesnego pojawiania się objawów poszukuje się pośród zakłóceń rozwoju mózgu, które mogą być uwarunkowane czynnikami genetycznymi, a także środowiskowymi występującymi w prenatalnej i wczesnej postnatalnej fazie życia.

### Badania genetyczne

W etiologii zaburzeń ze spektrum autyzmu istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne. Odzwierciedleniem tego jest m.in. znaczny wzrost ryzyka rozwoju choroby u krewnych pierwszego stopnia osób chorych (rodzeństwo, dzieci) oraz wysoki współczynnik zgodności zachorowań u bliźniąt jednojajowych [1]. Dotychczas zidentyfikowano ponad trzy tysiące genów oraz wiele tysięcy wariantów genowych, od rzadkich do bardzo częstych, dla których wykazano asocjacje z ASD [2]. Udział czynników genetycznych w ryzyku zachorowania, który określa się mianem odziedziczalności, może być w przypadku ASD najwyższy spośród wszystkich zaburzeń psychicznych i może wynosić ok. 0,8–0,9 [1], chociaż niedawne analizy wskazują na wartości w zakresie 0,4–0,7 [3]. Zmienność genetyczną odpowiedzialną za zachorowanie udaje się ustalić w około 20–30% przypadków. Są to głównie rzadkie defekty genetyczne: mutacje pojedynczych genów, aberracje oraz mikroaberracje chromosomowe. Mieszczą się one w koncepcji tzw. częstej choroby – rzadkiego wariantu (common

disease – rare variant – CD-RV) sugerującej, iż obecność pojedynczego, rzadkiego lub bardzo rzadkiego defektu (mutacji) o znacznej sile oddziaływania lub akumulacja tychże defektów przesądza o wystąpieniu objawów u chorego [4, 5]. Inną, obecnie funkcjonującą w badaniach nad architekturą genetyczną ASD, hipotezą jest tzw. częsta choroba – częsty wariant (common disease – common variant – CD-CV), w myśl której o wystąpieniu objawów choroby decyduje suma nakładających się występujących powszechnie w populacji wariantów, które rozpatrywane pojedynczo mają jedynie niewielkie znaczenie w patogenezie choroby (small-effect changes). Wiele spośród zarówno rzadkich, jak i częstych wariantów genetycznych obserwowanych w ASD występuje również w niepełnosprawności intelektualnej, zespole nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), padaczce czy schizofrenii. Wskazuje to z jednej strony na potencjalne występowanie pewnego rodzaju kontinuum nieprawidłowości w zaburzeniach neurorozwojowych zależnych od wpływu czynników genetycznych i środowiskowych, a z drugiej – na znaczenie złożonych interakcji między wieloma czynnikami genetycznymi [6].

W mniej niż 5% przypadków za fenotyp autyzmu odpowiedzialne są aberracje chromosomalne widoczne w badaniu kariotypu – najczęściej duplikacje w obrębie regionu 15q11-q13. Delecja tego obszaru w chromosomie 15 pochodzenia matczynego oraz ojcowskiego powoduje odpowiednio zespół Angelmana oraz zespół Pradera-Williego. W około 5–10% przypadków za zachorowanie odpowiedzialne są warianty liczby powtórzeń (copy number variants – CNV), mikrodelecje i mikroduplikacje fragmentów DNA niewidoczne w standardowym badaniu kariotypu [7]. Analiza całego genomu pod względem zmiennej liczby powtórzeń w ASD wskazuje na następujące fakty: liczba CNV u osób z autyzmem jest kilkakrotnie większa niż w przypadku osób z grupy kontrolnej, do wystąpienia ASD mogą przyczyniać się warianty dziedziczne i powstające *de novo* w tych samych genach, wiele CNV zwiększa ryzyko wystąpienia różnorodnych zaburzeń neurorozwojowych, takich jak niepełnosprawność intelektualna, ADHD czy schizofrenia. Mikrodelecje i mikroduplikacje mogą dotyczyć pojedynczych genów, jak również loci zawierających kilka lub kilkadziesiąt genów, jak w przypadku regionu 16p11.2 zawierającego około 30 genów [8]. CNV w genach znajdujących się w chromosomie X, takich jak *PTCHD1/PTCHD1AS2* oraz *NLGN3*, mogą tłumaczyć większą częstość występowania ASD u płci męskiej. Rośnie również liczba znanych mutacji w pojedynczych genach, które mogą prowadzić do zachorowania. Najczęstszym takim przypadkiem jest zespół łamliwego chromosomu X spowodowany mutacją w genie *FMR1* (około 2% przypadków autyzmu). Odkryte do tej pory CNV, związane z ryzykiem wystąpienia ASD, występują w genach kodujących białka biorące udział w procesach przekazywania wewnątrzkomórkowego, rozkładu wewnątrzkomórkowego z udziałem ubikwityny, migracji neuronów, kierowania aksonów i tworzenia synaps, zwłaszcza glutaminergicznych [9, 10]. Natomiast sekwencjonowanie całego eksonu wskazuje, że w znaczącej liczbie przypadków do zachorowania mogą prowadzić mutacje *de novo* [11]. Wszystkie do tej pory zidentyfikowane geny zwiększające ryzyko wystąpienia ASD są również związane z większym ryzykiem niepełnosprawności intelektualnej [12].

Badania sprzężeń w autyzmie nie przyniosły jednoznacznych wyników. Sygnał sprzężenia zaobserwowano dla dużej liczby chromosomów, przy czym w żadnym

z kolejnych badań nie uzyskano potwierdzenia pierwotnej obserwacji o nominalnej wartości  $p = 0,01$ , co postulowano jako warunek potwierdzenia sprzężenia [13]. Regiony sprzężeń opisano poniżej w akapicie dotyczącym badań asocjacyjnych. W przypadku czynników genetycznych o niewielkiej sile oddziaływania poszukiwania różnic w częstości występowania określonych alleli (badania case-control) oraz analiza różnic w przekazywaniu alleli (badania rodzin lub par rodzic–dziecko) mogą cechować się większą mocą niż badania sprzężeń i badania całego genomu. W takich badaniach typuje się warianty genetyczne mogące potencjalnie uczestniczyć w etiologii zaburzenia na podstawie ich lokalizacji w regionach wykazanych uprzednio w badaniach sprzężeń lub postulowanego neurobiologicznego mechanizmu patogenetycznego. Do najważniejszych genów postulowanych w patogenezie autyzmu zalicza się kilka wytypowanych na podstawie ich chromosomalnej lokalizacji. W regionie 2q31-32 uprzednio opisywanym jako sprzężony z autyzmem [14] znajduje się gen *SLC25A12* (dla mitochondrialnego białka nośnikowego asparagianianu/glutaminianu), który w kilku badaniach był związany z ASD [15, 16], jednak nie wszystkie prace potwierdziły występowanie takiej asocjacji [17]. Początkowe doniesienia dotyczące genu *RELN* dla białka macierzy pozakomórkowej reeliny, które uczestniczy w kształtowaniu się cytoarchitektoniki kory mózgu, zmapowanego w regionie 7q21-22 (uprzednio opisywanym w badaniach sprzężeń), potwierdziły występowanie asocjacji z autyzmem, choć późniejsze badania przyniosły wyniki negatywne [18, 19]. Zmienność w obrębie innego genu zmapowanego na długim ramieniu chromosomu 7, w regionie sprzężonym z autyzmem (7q35) – *CNTNP-2* (gen kodujący białko należące do rodziny neureksyn uczestniczące w budowie synaps), w dwóch badaniach wykazywała związek z ASD [20]. Potencjalny udział w ryzyku zachorowania ze względu na ich działanie neurobiologiczne może dotyczyć genów układu peptydów prospołecznych (oksytocyna/wazopresyna), genów układu glutaminian/GABA oraz genów układu serotonergicznego. Zaobserwowano, że region 20q13 zawierający geny kodujące oksytocynę/wazopresynę wykazuje sprzężenie z autyzmem [21], choć do tej pory nie opisano istotnej asocjacji z polimorfizmami w obrębie genów kodujących neuropeptydy wpływające na funkcje społeczne [22]. Natomiast w kilku badaniach wykazano asocjację ASD ze zmiennością w obrębie genu receptora oksytocyny [23, 24]. Podobnie część badań wskazuje na związek z ryzykiem autyzmu zmienności w obrębie genu receptora wazopresyny [25, 26]. Autyzm w około 30–40% przypadków współwystępuje z padaczką, co może wskazywać na znaczenie dominacji pobudzania nad hamowaniem w obrębie kory mózgu, która na poziomie neurofarmakologii oznaczałaby względną przewagę układu glutaminergicznego nad GABA-ergicznym. W kilku badaniach opisano asocjację autyzmu z markerami w obrębie genu dla receptora GABRB3 [27], choć również w tym przypadku wyniki nie były jednoznaczne [28]. W badaniu Holta i wsp. [29] zaobserwowano asocjację autyzmu z polimorfizmem w obrębie genu receptora jonotropowego glutaminianu typu 2, *GRIK2* (GluR6), w populacji europejskiej. Natomiast w przypadku badań prowadzonych w dwóch populacjach azjatyckich wyniki były sprzeczne [30]. Istnieją także doniesienia wskazujące na wspólną patogenezę zespołu Tourette’a i ASD [31] oraz objawów zaburzeń nastroju i ASD [32]. Sugeruje się, że zaburzenia w rozwoju

oraz przekazywania sygnałów dopaminowych i GABA-ergicznymi w sieciach neuronalnych mogą mieć związek ze współwystępowaniem objawów afektywnych i ASD. Podwyższone stężenie serotoniny we krwi stanowi marker biochemiczny autyzmu opisywany do lat 70. XX wieku [33]. W kilku badaniach wskazywano na znaczenie krótkiego wariantu genu transportera serotoniny w ryzyku zachorowania na ASD [34, 35], jednakże metaanaliza nie potwierdziła powyższej asocjacji [36]. Trzy największe opublikowane do tej pory badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association study – GWAS) przyniosły rozbieżne wyniki [21, 37, 38]. Co więcej, Devlin i wsp. [39] wykazali, że analizowane łącznie wyniki wszystkich trzech badań dały wynik, który nie był istotny statystycznie. Może to oznaczać, że do odnalezienia za pomocą badań typu GWAS częstych wariantów zwiększających ryzyko zachorowania konieczna będzie analiza grup badawczych liczących kilkanaście tysięcy osób.

### Czynniki prenatalne, okołoporodowe i środowiskowe

Niepełna zgodność występowania zaburzenia u bliźnięt monozygotycznych wskazuje na istotny udział czynników środowiskowych [40–43]. Wśród nich znaczącą rolę odgrywają czynniki pre- i perinatalne. Czynniki te traktowane są przez niektórych autorów jako samoistny czynnik uszkodzający, będący przyczyną wystąpienia ASD, wynik działania wspólnych czynników uszkodzających, doprowadzających zarówno do powikłań śródciążowych i okołoporodowych, jak i w późniejszym okresie do rozwoju autyzmu, albo też jako wyraz odmiennego wewnątrzmacicznego rozwoju płodu, mogącego doprowadzać do występowania powikłań śródciążowych, okołoporodowych i neonatologicznych, a w późniejszym wieku do wystąpienia objawów ASD [41, 43].

Pierwsza praca dotycząca powikłań w czasie ciąży i ich związku z ryzykiem wystąpienia autyzmu ukazała się w 1956 roku [44]. Od tego czasu wielu autorów podejmowało ten temat, jednak uzyskane wyniki były niespójne. W aktualnie trzech największych metaanalizach [41–43] podsumowano prace opublikowane do 2007 roku [42] oraz poprawne metodologicznie prace późniejsze (do 2010 roku) dotyczące znaczenia poszczególnych czynników dla wystąpienia ASD [41, 43]. Wśród zdarzeń odznaczających się największą powtarzalnością i odsetkiem ryzyka (HR) znalazło się wiele czynników działających na różnych etapach rozwoju dziecka.

Autorzy podkreślali, że istotne znaczenie mają już czynniki pojawiające się przed poczęciem dziecka. Do nich zaliczono wiek rodziców. Stwierdzono, że każde 5 lat powyżej 30. r.ż. matek zwiększa ryzyko ASD o 7%, natomiast w przypadku ojca o 3,6%. Zaobserwowano również, że wiek matki w przedziale 30–34 lat powodował wzrost ryzyka zachorowania o 27% względem populacji matek poniżej 30. r.ż., natomiast powyżej 40. r.ż. o 106%. Niektórzy autorzy uznawali, że istotny jest wyłącznie wiek ojca oraz że każde 10 lat powyżej 40. r.ż. powoduje dwu-/trzykrotny wzrost prawdopodobieństwa wystąpienia ASD [42]. Wśród innych ważnych czynników znalazła się kolejność urodzeń. Najstarsze dziecko dwojga starszych rodziców miało trzykrotnie częściej ASD [45]. W kolejnym badaniu stwierdzono, że dzieci urodzone jako pierwsze, w przypadku dwójki rodzeństwa, oraz urodzone

jako trzecie i późniejsze, w przypadku rodzin wielodzietnych, częściej przejawiają objawy autyzmu [42]. Ryzyko wystąpienia ASD w przypadku chorego starszego rodzeństwa wynosi 2–8%, gdy choruje jedno dziecko, a nawet 20%, jeśli dwoje lub więcej [46, 47]. Do innych czynników istotnych przed poczęciem dziecka należą rodzinne czynniki autoimmunologiczne [48, 49] oraz matczyne czynniki metaboliczne (np. otyłość, cukrzyca, nadciśnienie) [50].

Wielu badaczy wskazywało na istotne, w niektórych przypadkach kluczowe dla zwiększenia ryzyka rozwoju ASD, znaczenie czynników działających podczas ciąży [40, 43, 51–54]. Do nich zaliczono wewnątrzmaciczną ekspozycję na wysoki poziom androgenów mierzony w płynie owodniowym, a także leków takich jak walproinian, metamazol, talidomid (20–46% wzrost ryzyka ASD). Wskazuje się także na potencjalną rolę innych leków psychotropowych, szczególnie SSRI, krwawienia przez cały okres ciąży (wzrost ryzyka ASD o 81%), ciąży mnogiej, zakażeń wewnątrzmacicznych (TORCH, bakteryjne, inne), konfliktu serologicznego (w układzie ABO oraz Rh), a także niedoczynności tarczycy u matki (25–40% wzrost ryzyka ASD). Jednym z najlepiej udokumentowanych czynników jest cukrzyca ciężarnych, szczególnie typu II. Jej występowanie u matki powoduje nawet dwukrotny wzrost ryzyka zachorowania na autyzm, co jest prawdopodobnie związane z zaburzeniami hormonalnymi, metabolicznymi oraz stresem oksydacyjnym. Istotne wydaje się również nadciśnienie tętnicze stwierdzone w czasie ciąży, stan przedzucawkowy oraz rzucawka, znaczna niedokrwistość, palenie papierosów przez matki w ciąży [55, 56], a także różne czynniki podwyższające poziom dopaminy u kobiet w ciąży [57], w tym stres w czasie ciąży, zwłaszcza związany z napięciami w rodzinie, przy jednoczesnym braku poszukiwania wsparcia emocjonalnego, a także deprywacja snu.

Poród jest kolejnym etapem, w którym mogą się pojawić zdarzenia znacznie zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia ASD [41, 42, 58]. Wśród tych czynników wymienia się poród przed 37. t.c., położenie miednicowe, cięcie cesarskie wykonywane ze wskazań nagłych, komplikacje związane z pępowiną, niską (< 2 500 g) oraz bardzo niską masę urodzeniową (< 1 500 g), hipotrofię wewnątrzmaciczną (niską masę ciała względem wieku ciążowego), niski Apgar w pierwszej, a zwłaszcza w piątej minucie oraz konieczność resuscytacji i tlenoterapii u noworodka.

Czynniki noworodkowe mogą również wpłynąć na pojawienie się objawów autyzmu [40, 41, 53, 59]. Wśród najczęstszych badacze wymieniają wiotkość i hiporeaktywność dziecka lub spastyczność i hiperreaktywność noworodka, zaburzenia oddychania, specyficzny wzorec ruchu, krwawienia dokomorowe, żółtaczkę lub hiperbilirubinemię oraz wady wrodzone.

Poszukuje się również czynników środowiskowych o działaniu protekcyjnym. Schmidt i wsp. stwierdzili, że jednym z nich może być spożycie kwasu foliowego w pierwszym miesiącu ciąży, szczególnie u matek z wariantem 677 C > T genu *MTHFR* [55]. Podobnie miałyby działać spożycie witamin i suplementów przez matki na trzy miesiące przed poczęciem oraz w pierwszym trymestrze ciąży. Jednak znaczenie chroniące stwierdzono tylko w przypadku genetycznie uwarunkowanych zaburzeń metabolizmu (matka – wariant *MTHFR* 677TT, *CBSrs* 234715 GT+TT; dziecko – wariant *COMT* 472AA) [55, 60].

## Wskazania do konsultacji genetycznej

Z punktu klinicznego niezmiernie istotnym elementem oceny diagnostycznej, zwiększającym szanse ustalenia genetycznych przyczyn ASD, jest potwierdzenie obecności dodatkowych tzw. zmiennych fenotypowych (markery lub endofenotyp). Należą do nich zaburzenia rozwoju fizycznego, towarzyszące zaburzenia psychiczne, problemy neurologiczne, aspekty historii naturalnej choroby oraz dane z wywiadu rodzinnego [61]. Do pierwszej grupy zalicza się w szczególności wady rozwojowe, w tym OUN, cechy dysmorfii w budowie ciała oraz mało-/wielkogłowie. Z kolei niezwykle wartościową wskazówką może okazać się współistnienie niepełnosprawności intelektualnej lub innych zaburzeń neuropsychiatrycznych. Drgawki w populacji dzieci autystycznych występują z częstością około 25%, zaś nieprawidłowe EEG stwierdza się u 50% chorych. Niemniej istotny jest wiek ujawnienia objawów (im wcześniejszy, tym wyższe ryzyko obecności rzadkiej mutacji *de novo*). Dane z wywiadu rodzinnego powinny uwzględniać obecność fenotypu ASD oraz innych zaburzeń neuropsychiatrycznych (zwłaszcza niepełnosprawności intelektualnej, padaczki i schizofrenii, ale także choroby afektywnej dwubiegunowej czy alkoholowej).

Na podstawie szczegółowej oceny klinicznej biorącej pod uwagę obecność powyższych markerów diagnostycznych powinno się wstępnie zaklasyfikować pacjenta do grupy autyzmu, któremu nie towarzyszą inne objawy kliniczne (essential autism), oraz autyzmu+ (complex autism), gdzie współistnieją inne wymienione wcześniej cechy fenotypowe [62]. Takie postępowanie, po zastosowaniu odpowiednich technik diagnostycznych, zwiększa prawdopodobieństwo rozpoznania przyczyny genetycznej ASD u chorych z grupy autyzm+ do nawet 20–30%. Jak pokazują wyniki badań, nie przekreśla to jednak szans na identyfikację patogennego wariantu w populacji pacjentów z grupy autyzmu [63].

Zadaniem lekarza specjalisty genetyki klinicznej jest ustalenie genetycznej przyczyny choroby ze spektrum autystycznego za pomocą szczegółowej oceny klinicznej oraz z zastosowaniem dostępnych technik diagnostycznych, sformułowanie praktycznych rekomendacji dotyczących postępowania terapeutycznego oraz profilaktyki objawów i powikłań choroby, a także udzielenie wiarygodnej porady genetycznej dotyczącej ryzyka powtórzenia autyzmu w rodzinie.

Wskazania do konsultacji lekarza specjalisty genetyki klinicznej powinny dotyczyć tych przypadków ASD, którym towarzyszą: 1) niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie rozwoju psychoruchowego lub gdy niepełnosprawności intelektualnej nie można wykluczyć, 2) wada/wady rozwojowe lub anomalie w budowie, 3) wielkogłowie  $> +3$  SD lub małowłowie  $> -3$  SD, 4) dysmorfia w budowie, 5) regres rozwojowy, 6) występowanie ASD lub chorób neuropsychiatrycznych u krewnych pierwszego stopnia (rodzeństwo, rodzice) w wywiadzie rodzinnym, 7) nieprawidłowy wynik badania genetycznego. Powyższe wskazania do konsultacji specjalistycznej znajdują uzasadnienie w wynikach badań klinicznych. Zgodnie z nimi bardziej złożony i cięższy obraz kliniczny spektrum autystycznego oznacza wyższe prawdopodobieństwo identyfikacji patogennej zmiany (mutacja lub aberracja chromosomowa). [64]

## Podsumowanie

Zaburzenia ze spektrum autyzmu stanowią nową kategorię w klasyfikacji DSM-5. Pomimo że ASD cechuje się znaczącą odziedziczalnością, do tej pory udało się zidentyfikować przede wszystkim geny, które posiadają znaczącą siłę oddziaływania, ale występują w rzadkich przypadkach tych zaburzeń. Natomiast badania czynników genetycznych, których udział w patogenezie ASD sugeruje się na podstawie hipotez neurobiologicznych, nie przyniosły do tej pory jednoznacznych wyników. Podejrzewa się, że do osiągnięcia tego celu konieczne będzie badanie liczniejszych grup, a także wyodrębnienie bardziej homogennych populacji pacjentów z ASD. Udział czynników środowiskowych także wydaje się bezsporny. Wśród nich opisywane czynniki występujące w ciąży, okołoporodowo oraz w okresie noworodkowym prawdopodobnie stanowią wyraz odmiennego rozwoju dziecka, u którego później zostanie zdiagnozowany autyzm. Potrzeba jednak dalszych badań zmierzających do określenia fenotypów pacjentów z ASD, u których poszczególne czynniki etiologiczne miały szczególne znaczenie dla rozwoju zaburzenia. Rozpoznanie przyczyny genetycznej choroby ze spektrum autystycznego osiąga się u około 20–30% chorych, dlatego w określonych przypadkach istnieją wskazania do konsultacji lekarza specjalisty genetyki klinicznej.

## Piśmiennictwo

1. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E. i wsp. *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. Psychol. Med. 1995; 25: 63–77.
2. Xu LM, Li JR, Huang Y, Zhao M, Tang X, Wei L. *AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics*. Nucleic Acids Res. 2012; 40: D1016–D1022.
3. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T. i wsp. *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism*. Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68(11): 1095–1102.
4. O’Roak BJ, State MW. *Autism genetics: strategies, challenges and opportunities*. Autism Res. 2008; 1: 4–17.
5. Awadalla P, Gauthier J, Myers RA, Casals F, Hamdan FF, Griffing AR. i wsp. *Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts*. Am. J. Hum. Genet. 2010; 87: 316–324.
6. Owen MJ. *Intellectual disability and major psychiatric disorders: a continuum of neurodevelopmental causality*. Br. J. Psychiatry 2012; 200: 268–269.
7. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-De-Luca D. i wsp. *Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism*. Neuron 2011; 70(5): 863–885.
8. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, Conrad DF, Brune C, Badner JA. i wsp. *Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism*. Hum. Mol. Genet. 2008; 17(4): 628–638.
9. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R. i wsp. *Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders*. Nature 2010; 466(7304): 368–372.



10. Marshall CR, Lionel AC, Scherer SW. *Copy number variation in Autism Spectrum Disorders*. W: Buxbaum JD, Hof PR. red. *The neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. San Diego: Academic Press; 2013. s. 145–154.
11. Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A. i wsp. *Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders*. *Nature* 2012; 485(7397): 242–245.
12. Betancur C, Coleman M. *Etiological heterogeneity in Autism Spectrum Disorders: role of rare variants*. W: Buxbaum JD, Hof PR. red. *The neuroscience of Autism Spectrum Disorders*. San Diego: Academic Press; 2013: 113–144.
13. Lander E, Kruglyak L. *Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results*. *Nat. Genet.* 1995; 11(3): 241–247.
14. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E. i wsp. *Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity*. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68(6): 1514–1520.
15. Kim SJ, Silva RM, Flores CG, Jacob S, Guter S, Valcante G. i wsp. *A quantitative association study of SLC25A12 and restricted repetitive behavior traits in autism spectrum disorders*. *Mol. Autism.* 2011; 2(1): 8.
16. Turunen JA, Rehnström K, Kilpinen H, Kuokkanen M, Kempas E, Ylisaukko-Oja T. *Mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene is associated with autism*. *Autism Res.* 2008; 1(3): 189–192.
17. Chien WH, Wu YY, Gau SS, Huang YS, Soong WT, Chiu YN. i wsp. *Association study of the SLC25A12 gene and autism in Han Chinese in Taiwan*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34(1): 189–192.
18. Devlin B, Bennett P, Dawson G, Figlewicz DA, Grigorenko EL, McMahon W. i wsp. *Alleles of a reelin CGG repeat do not convey liability to autism in a sample from the CPEA network*. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2004; 126B(1): 46–50.
19. Dutta S, Sinha S, Ghosh S, Chatterjee A, Ahmed S, Usha R. *Genetic analysis of reelin gene (RELN) SNPs: no association with autism spectrum disorder in the Indian population*. *Neurosci. Lett.* 2008; 441(1): 56–60.
20. Arking DE, Cutler DJ, Brune CW, Teslovich TM, West K, Ikeda M. i wsp. *A common genetic variant in the neurexin superfamily member CNTNAP2 increases familial risk of autism*. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 82(1): 160–164.
21. Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A. *A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism*. *Nature* 2009; 461(7265): 802–808.
22. Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR. i wsp. *Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism*. *Biol. Psychiatry* 2008; 63(10): 911–916.
23. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr. *Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Caucasian children and adolescents with autism*. *Neurosci. Lett.* 2007; 417(1): 6–9.
24. Liu X, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T. i wsp. *Association of the oxytocin receptor (OXTR) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (ASD) in the Japanese population*. *J. Hum. Genet.* 2010; 55(3): 137–141.
25. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, Cho IH, Park M, Kim BN. i wsp. *Association study between single nucleotide polymorphisms in promoter region of AVPR1A and Korean autism spectrum disorders*. *Neurosci. Lett.* 2010; 479(3): 197–200.
26. Tansley KE, Hill MJ, Cochrane LE, Gill M, Anney RJ, Gallagher L. *Functionality of promoter microsatellites of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A): implications for autism*. *Mol. Autism* 2011; 2(1): 3.

27. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Raiford KL, Martin ER. i wsp. *Association analysis of chromosome 15 GABA<sub>A</sub> receptor subunit genes in autistic disorder*. J. Neurogenet. 2001; 15(3–4): 245–259.
28. Ashley-Koch AE, Mei H, Jaworski J, Ma DQ, Ritchie MD, Menold MM. i wsp. *An analysis paradigm for investigating multi-locus effects in complex disease: examination of three GABA receptor subunit genes on 15q11-q13 as risk factors for autistic disorder*. Ann. Hum. Genet. 2006; 70(Pt 3): 281–292.
29. Holt R, Barnby G, Maestrini E, Bacchelli E, Brocklebank D, Sousa I. i wsp. *Linkage and candidate gene studies of autism spectrum disorders in European populations*. Eur. J. Hum. Genet. 2010; 18(9): 1013–1019.
30. Dutta S, Das S, Guhathakurta S, Sen B, Sinha S, Chatterjee A. i wsp. *Glutamate receptor 6 gene (GluR6 or GRIK2) polymorphisms in the Indian population: a genetic association study on autism spectrum disorder*. Cell. Mol. Neurobiol. 2007; 27(8): 1035–1047.
31. Clarke RA, Lee S, Eapen V. *Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including autism*. Transl. Psychiatry 2012; 2(10): e163.
32. Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. *High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients*. J. Affect. Disord. 2008; 111(2–3): 170–175.
33. Campbell M, Friedman E, DeVito E, Greenspan L, Collins PJ. *Blood serotonin in psychotic and brain damaged children*. J. Autism. Child Schizophr. 1974; 4(1): 33–41.
34. Conroy J, Meally E, Kearney G, Fitzgerald M, Gill M, Gallagher L. *Serotonin transporter gene and autism: a haplotype analysis in an Irish autistic population*. Mol. Psychiatry 2004; 9(6): 587–593.
35. Devlin B, Cook EH Jr, Coon H, Dawson G, Grigorenko EL, McMahon W. i wsp. *Autism and the serotonin transporter: the long and short of it*. Mol. Psychiatry 2005; 10(12): 1110–1116.
36. Huang CH, Santangelo SL. *Autism and serotonin transporter gene polymorphisms: a systematic review and meta-analysis*. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2008; 147B(6): 903–913.
37. Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS. i wsp. *Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders*. Nature 2009; 459(7246): 528–533.
38. Anney R, Klei L, Pinto D, Regan R, Conroy J, Magalhaes TR. i wsp. *A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism*. Hum. Mol. Genet. 2010; 19(20): 4072–4082.
39. Devlin B, Melhem N, Roeder K. *Do common variants play a role in risk for autism? Evidence and theoretical musings*. Brain Res. 2011; 1380: 78–84.
40. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. *Perinatal factors and the development of autism: a population study*. Arch. Gen. Psych. 2004; 61(6): 618–627.
41. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. *Pre-, peri-, and neonatal risk factors for autism*. AOGS 2012; 91: 287–300.
42. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. *Prenatal risk factors for autism: comprehensive metaanalysis*. Pediatrics 2009; 195: 7–14.
43. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. *Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis*. Pediatrics 2011; 128(2): 344–355.
44. Pasamanick B, Rogers ME, Lilienfeld AM. *Pregnancy experience and the development of behavior disorders in children*. Am. J. Psych. 1956; 112: 613–618.
45. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cuniff CM, Daniels JL. i wsp. *Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder*. Am. J. Epidemiol. 2008; 168: 1268–1276.

46. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. *Neuroanatomy of autism*. Trends Neurosci. 2008; 31(3): 137–145.
47. Newschaffer CJ, Croen LA, Fallin MD, Hertz-Picciotto I, Nguyen DV, Lee NL. i wsp. *Infant siblings and the investigation of autism risk factors*. J. Neurodev. Disord. 2012; 4(1): 7.
48. Shi L, Smith S, Malkova N, Tse D, Su X, Patterson P. *Activation of maternal immune system alters cerebellar development in the offspring*. Brain Behav. Immun. 2009; 23: 116–123.
49. Zerbo O, Iosif AM, Walker C, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. *Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study*. J. Autism Dev. Disord. 2013; 43(1): 25–33.
50. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL. i wsp. *Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders*. Pediatrics 2012; 129(5): e1121–1128.
51. Ward AJ. *A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of “autistic” children and mothers of normal children*. Child Psychiatry Hum. Dev. 1990; 20(4): 279–288.
52. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M. *Neonatal factors in infants with autistic disorder and typically developing infants*. Autism 2005; 9(4): 487–494.
53. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. *Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings*. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2007; 161: 326–333.
54. Maimburg RD, Vaeth M. *Perinatal risk factors and infantile autism*. Acta Psychiatr. Scand. 2006; 114: 257–264.
55. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ. i wsp. *Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism*. Epidemiology 2011; 22(4): 476–485.
56. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armon BA, Allen AC, Bryson S. *The role of prenatal, obstetric, and neonatal factors in the development of autism*. J. Autism Dev. Disord. 2011; 41: 891–902.
57. Previc FH. *Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism*. Med. Hypotheses 2006; 68: 46–60.
58. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. *Neonatal hyperbilirubinemia and the risk of autism spectrum disorders*. Pediatrics 2005; 115: 135–138.
59. Karmel B, Gardener JJ, Swensen Meade L, Cohen I, London E, Flory M. i wsp. *Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD*. Pediatrics 2010; 125: 2009–2680.
60. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H. i wsp. *Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study*. Am. J. Clin. Nutr. 2012; 96(1): 80–89.
61. Kooy RF, Van der Aa N, Vandeweyer G, Reyniers E, Rooms L. *Genetic overlaps in mental retardation, autism and schizophrenia*. W: Knight SJL. red. *Genetics of mental retardation: an overview encompassing learning disability and intellectual disability*. Oxford: Karger; 2010. s. 126–136.
62. Miles JH. *Autism spectrum disorders – a genetics review*. Genet. Med. 2011; 13: 278–294.
63. Wiśniowiecka-Kowalik B, Kastory-Bronowska M, Bartnik M, Derwińska K, Dymczak-Domini W, Szumbaraska D. i wsp. *Application of custom-designed oligonucleotide array CGH in 145 patients with autistic spectrum disorders*. Eur. J. Hum. Genet. 2013; 21(6): 620–625.

- 
64. Szczałuba K. *Diagnostics of the genetic causes of autism spectrum disorders – a clinical geneticist's view*. Psychiatr. Pol. 2014; 48(4): 677-688

Adres: Filip Rybakowski  
Klinika Psychiatrii Dzieci i Młodzieży  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 6.01.2015

Zrecenzowano: 3.04.2015

Otrzymano po poprawie: 28.04.2015

Przyjęto do druku: 3.05.2015