

Povezanost samodomestikacije čovjeka i poremećaja iz autističnog spektra

Jurković, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:786827>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-30**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Jurković

**Povezanost samodomestikacije čovjeka i
poremećaja iz autističnog spektra**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za neuroznanost Hrvatskog instituta za istraživanje mozga pod vodstvom prof. dr. sc. Gorana Šimića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

- 5-HT – 5-hidroksitriptamin (5-hydroxytryptamine)
- ACC – moždana kora prednjeg dijela cinguluma (anterior cingular cortex)
- ACTH – adrenokortikotropni hormon (adrenocorticotropic hormone)
- ADNP- homeobox protein ovisan o aktivnosti neuroprotektora (activity-dependent neuroprotector homeobox protein)
- AS – Angelmanov sindrom (Angelman syndrome)
- ASD – autistični spektar poremećaja (autism spectrum disorder)
- ATP10A – aminofosfolipidna transportna ATPaza (ATPase phospholipid transporting 10A)
- BAP – širi autistični fenotip (broad autism phenotype)
- CACNA1E – kanalna podjedinica $\alpha 1$ E kalcijevih voltažnih kanala (calcium voltage-gated channel subunit alpha1 E)
- CACNB2 – podjedinica kalcijevih voltažnih kanala $\beta 2$ (calcium voltage-gated channel auxiliary subunit beta 2)
- CHD8 – protein kromosomske (DNA) helikaze koji veže DNA 8 (chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8)
- CNV – varijacije broja kopija gena (copy number variants)
- CSV – česte varijante nekoga sljeda (common sequence variants)
- DSM-5 – Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5)
- FGF8 – fibroblastni čimbenik rasta 8 (fibroblast growth factor 8)
- fMRI – funkcionalna magnetska rezonancija (functional magnetic resonance imaging)
- FMRP – protein povezan s krhkim kromosomom X i mentalnom retardacijom (fragile X mental retardation protein)
- GABRG3 – gama-podjedinica receptora $\gamma 3$ masne kiseline tipa A aminomaslačne kiseline (gamma-aminobutyric acid type A receptor gamma3 subunit)
- KCND2 – podobitelj kalijevih voltažnih kanala D, član 2 (potassium voltage-gated channel subfamily D member 2)

KCNQ3 – član podobitelji voltažnih kanala kalija 3 (potassium voltage-gated channel subfamily Q members 3)

KCNQ5 – član podobitelji voltažnih kanala kalija 5 (potassium voltage-gated channel subfamily Q members 5)

MAGEL2 – član obitelji MAGE L2 (MAGE family member L2)

MeCP2 – metil-CpG vezajući protein 2 (Methyl-CpG-binding protein 2)

MKRN3 - makorin protein prstena 3 (makorin ring finger protein 3)

NDN – necdin (necdin)

NLGN3 – neuroligin-3 (neuroligin-3)

NLGN4X – neuroligin-4 X-vezan (neuroligin-4 X-linked)

POGZ - pogo transpozonski element izveden iz ZNF domene (pogo transposable element derived with ZNF domain)

PWS – Prader-Willi sindrom (Prader-Willi syndrome)

RBFOX – protein koji se veže za RNA homologan FOX-u (RNA binding forkhead box)

RELN – relin (reelin)

SCN2A – alfa 2 podjedinica voltažnih natrijevih kanala (sodium voltage-gated channel alpha subunit 2)

SHANK3 – signalni protein za glutamatne receptore SH3 s višestrukim ankirinskim ponavljanjem (glutamate receptor signaling protein SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3)

SNPRN – mali nuklearni ribonukleoprotein povezani protein N (small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N)

SNURF- SNPRN – proteinski okvir za čitanje bjelančevina (SNPRN upstream open reading frame)

SNV – varijante pojedinačnih nukleotida (single nucleotide variants)

SYN1 – sinapsin-1 (synapsin-1)

SYN2 – sinapsin-2 (synapsin-2)

SYNGAP1 – sinaptički Ras 1 aktivirajući protein GTPaze 1 (synaptic Ras GTPase activating protein 1)

TPH1 – triptofan hidroksilaza 1 (tryptophan hydroxylase 1)

UBE3A – protein ubikvitin ligaza E3A (ubiquitin protein ligase E3A)

VEN – von Economo neuroni (von Economo neurons)

WES – sekvenciranje cijelog egzoma (whole-exome sequencing)

Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. Uvod.....	1
1.1 Sindrom domestikacije	1
1.2 Hipoteza neuralnog grebena	2
1.3 Migracija stanica neuralnog grebena.....	3
1.4 Bolesti čovjeka do kojih dovodi poremećena migracija stanica neuralnog grebena	6
2. Poremećaj(i) iz spektra autizma	8
2.1 Klasifikacija.....	8
2.2 Epidemiologija	10
2.3 Etiologija.....	11
3. Geni uključeni u nastanak ASD-a	12
3.1 Somatski mozaicizam i rizik od ASD-a	13
3.2 Varijacije broja kopija gena koje doprinose povećanoj sklonosti za nastanak ASD-a	13
4. Epigenetičke promjene	15
5. Biokemijske promjene	17
5.1 Serotonin	17
6. Morfološke promjene u autizmu	18
6.1 Rani prekomjerni rast mozga.....	18
6.2 Prekobrojne kolumne moždane kore	18
6.3 Promjene u fuziformnoj vijugi, amigdaloidnoj jezgri i prednjoj cingularnoj vijugi	18
6.3.1 Fuziformna vijuga.....	19

6.3.2	Moždana kora prednjeg dijela cinguluma (anterior cingular cortex, ACC)	19
6.3.3	Amigdala.....	19
6.4	Promjene u malom mozgu.....	19
7.	Značajke ASD-a suprotne su obilježjima sindroma domestikacijske	20
8.	Zaključak	25

Zahvale

Literatura

Životopis

SAŽETAK

POVEZANOST SAMODOMESTIKACIJE ČOVJEKA I POREMEĆAJA IZ AUTISTIČNOG SPEKTRA

Ana Jurković

Autistični spektar poremećaja (*autistic spectrum disorder*, ASD) složen je neurorazvojni poremećaj heterogene kliničke slike. Karakteriziraju ga deficiti u dvije temeljne domene – socijalnoj (deficiti socijalne komunikacije i interakcija) i ponašajnoj (restriktivni i repetitivni obrasci ponašanja, interesa i aktivnosti). Najvažniji čimbenici za nastanak ASD-a su genetičke i epigenetičke promjene koje dovode do morfološko-neuroanatomskih, neuroslikovnih i biokemijskih odstupanja u odnosu na neurotipični razvoj. Najznačajnija morfološka promjena je rani prekomjerni rast mozga, a snimanjem aktivnosti mozga djece s ASD-om uočena je i obrnuta lateralizacija lingvističkih sposobnosti jezika i govora te smanjena interhemisferička povezanost. Od biokemijskih odstupanja najizraženija je poremećena serotoninska neurotransmisija koja negativno utječe na kognitivne sposobnosti i ponašanje. Kao potencijalno objašnjenje mehanizma nastanka domestikacijskog sindroma, odnosno fenotipskih obilježja koje neka pripitomljena vrsta ima u odnosu na svoje divlje pretke, Wilkins i suautori predložili su 2014. godine poremećenu migraciju stanica neuralnog grebena. Hipoteza se od tada počela proučavati i nadopunjavati kao moguća podloga za nastanak autizma budući da su brojne značajke ASD-a, poglavito one u kraniofacijalnom području, u izravnoj suprotnosti s poznatim obilježjima sindroma domestikacije. U ovom diplomskom radu su detaljnije razrađene moguće povezanosti mehanizama sindroma samodomestikacije čovjeka i nastanka ASD-a.

Ključne riječi: autistični spektar poremećaja, rani prekomjerni rast mozga, obrnuta lateralizacija lingvističkih sposobnosti, interhemisferična povezanost, neurotransmisija serotonina, sindrom domestikacije

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF HUMAN SELF-DOMESTICATION WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDER

Ana Jurković

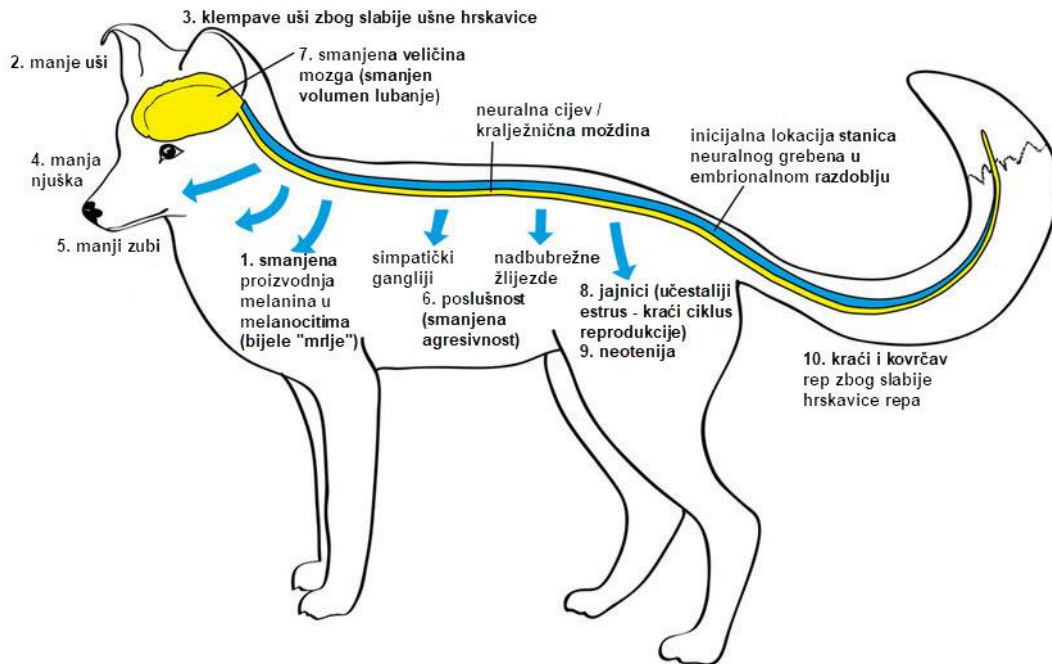
The autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder with heterogeneous clinical presentation. It is characterized by deficits in the two basic domains - social (deficits of social communication and interactions) and behavioral (restrictive and repetitive patterns of behavior, interests and activities). The most important factors for development of ASD are genetic and epigenetic changes that lead to morphological-neuroanatomical, neuroimaging, and biochemical abnormalities. The most significant morphological change is an early brain overgrowth. Changes observed in neuroimaging methods are the reverse lateralization of linguistic abilities of language and speech and reduced interhemispheric connectivity. Of the biochemical abnormalities, the most pronounced is impaired serotonin neurotransmission, which negatively affects cognitive abilities and behavior. A disturbed migration of neural crest cells has been proposed by Wilkins and co-authors in 2014 as a potential explanation for the mechanism of the domestication syndrome, i.e. the phenotypic traits that a domesticated species has in comparison to its wild ancestors. The hypothesis has begun to be studied and expanded also as a possible basis for autism since many features of ASD, especially those in the craniofacial area, are in direct contrast to the known features of the domestication syndrome. In this thesis, the possible interconnections between the mechanisms of human self-domestication syndrome and the development of ASD is elaborated in more detail.

Keywords: autism spectrum disorder, early brain overgrowth, reverse lateralization of linguistic abilities, interhemispheric connectivity, serotonin neurotransmission, domestication syndrome

1. Uvod

1.1 Sindrom domestikacije

Čovjek je oduvijek različitim intervencijama mijenjao izvorni (divlji) fenotip (od grč. *phainein* – prikazati, *typos* – tip, vrsta: sve vidljive karakteristike i osobine nekog organizma) biljaka, životinja i drugih organizama tako ih prilagođavajući na život u okruženju ljudi. Taj proces pripitomljavanja divljih jedinki poznat je pod nazivom domestikacija (lat. *domesticatio*) (1). Danas se pod sindromom domestikacije u sisavaca podrazumijeva deset glavnih fenotipskih obilježja koja neka pripitomljena vrsta ima u odnosu na svoje pretke iz divljine: 1. depigmentacija (osobito bijele „mrlje“), 2. manje uši, 3. klempave uši zbog slabije ušne hrskavice, 4. manja njuška, 5. manji zubi, 6. poslušnost/pitomost (smanjena agresivnost), hipofunkcija simpatičkog sustava i odgođeno sazrijevanje nadbubrežne žlijezde (s posljedično smanjenim razinama hormona stresa), 7. manja veličina mozga, odnosno manji volumen lubanje, 8. učestaliji estrus, odnosno kraći ciklus reprodukcije, 9. produljena nezrelost hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine s odgođenim postizanjem spolne zrelosti prije odrasle dobi (tj. produljeno razdoblje socijalizacije) i neotenija (zadržavanje pojedinih dječjih svojstava u odrasle jedinke), 10. manji i kovrčav rep zbog slabije hrskavice repa (Slika 1) (2, 3) .



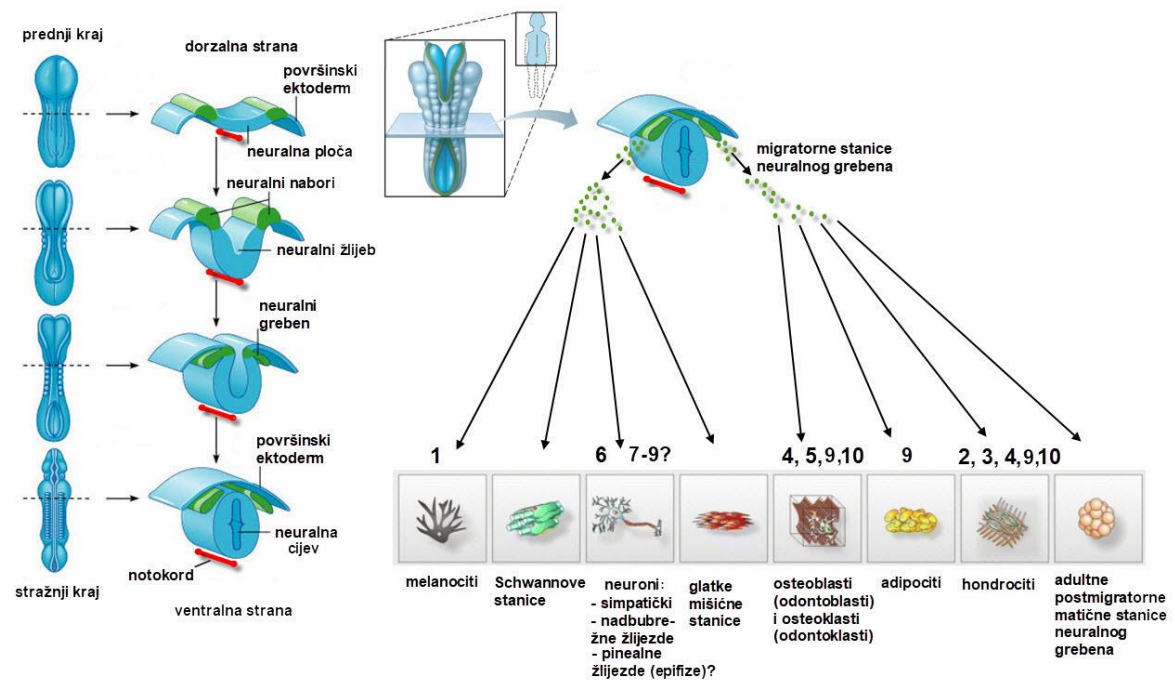
Slika 1. Fenotipska obilježja sindroma domestikacije. Ilustracija prema **Wilkinsu i sur.** Genetics 2014; 197: 795-808).

Obilježje broj 6 (poslušnost, odnosno smanjena agresivnost prema ljudima kao posljedica smanjenja akutnog straha i kroničnog stresa zbog prisutnosti ljudi) uvijek je prisutno kod svih pripitomljenih vrsta.

1.2 Hipoteza neuralnog grebena

Iako su u pokušaju iznalaženja jedinstvenog objašnjenja objavljene brojne pretpostavke, još od vremena Darwina do suvremenih istraživača, u najnovije vrijeme se misli da je najbliže rješenju tzv. hipoteza neuralnog grebena koju su predložili Wilkins i suradnici 2014. godine (2).

Hipoteza neuralnog grebena temelji se na smanjenom broju, poremećenoj migraciji, odnosno slabijoj proliferacijskoj aktivnosti stanica koje potječu iz neuralnog grebena. Stanice neuralnog grebena prolazna su skupina embrionalnih stanica koje nastaju iz dorzalnog dijela neuralne cijevi za vrijeme ranog embrionalnog razvitka. Te stanice, baš kao i neuralni greben, direktni su derivati ektoderma, a zbog njihovih karakteristika koje čine multipotentnost, dugi putevi migracije i kapacitet da se diferenciraju u veliki broj različitih tipova stanica često ih se, uz ektoderm, mezoderm i endoderm, naziva i četvrtim zametnim listićem (4). Za ispravan razvitak i migraciju stanica neuralnog grebena važne su i brojne druge stanice (i njihove signalne molekule putem kojih se odvijaju međustanične interakcije) koje ih okružuju, što uključuje stanice neuralne ploče i mezoderma, kao i ektodermalne stanice koje nisu povezane s razvitkom središnjeg živčanog sustava (1). Slika 2 shematski prikazuje razvitak neuralnog grebena sisavaca.



Slika 2. Razvitak neuralnog grebena i neuralne cijevi kod sisavaca prema knjizi **Marieb E.N. i Hoehn K.** Human Anatomy & Physiology, 11. izdanje, Pearson Publishers, New York, **2018.** te znanstvenom članku **Kaltschmidt i sur.** Adult craniofacial stem cells: sources and relation to neural crest. Stem Cell Rev. Rep. **2012;** 8: 658-671.

Kod čovjeka se navedeni procesi odvijaju od 19. do 26. dana embrionalnog razvitka, dok migracija stanica neuralnog grebena traje i puno dulje. Pojedine stanice uključene u nastanak fenotipskih obilježja sindroma domestikacije označene su brojevima sa Slike 1.

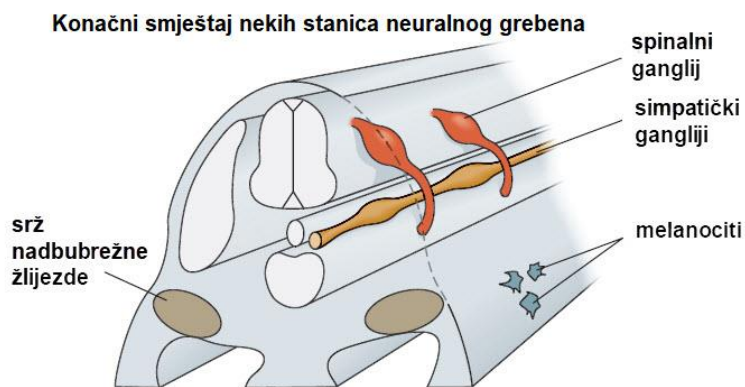
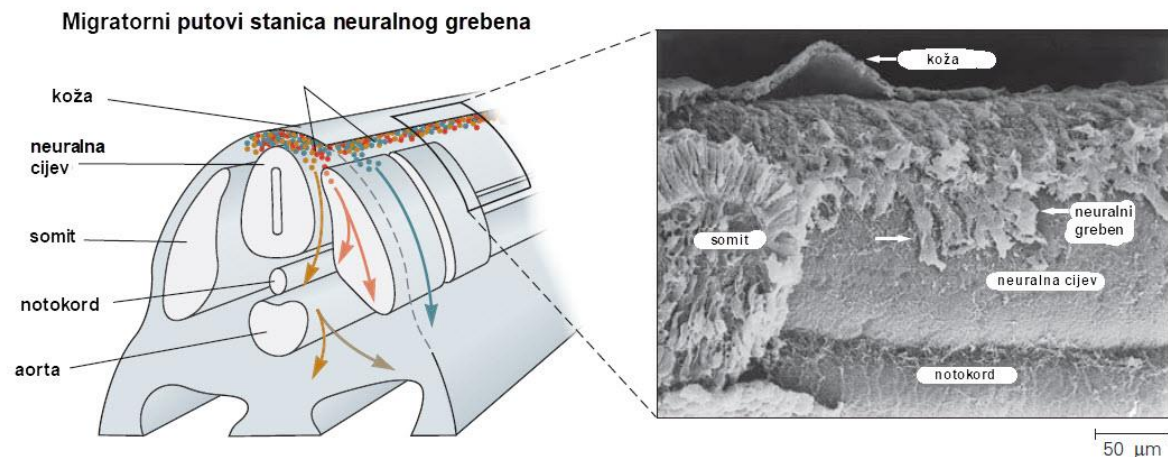
Wilkins i suradnici (2) naveli su tri moguća neposredna razloga za deficit stanica neuralnog grebena: 1) inicijalno smanjen broj stanica neuralnog grebena, 2) smanjenje migratorne sposobnosti stanica neuralnog grebena s posljedičnim smanjenim brojem navedenih stanica na njihovim odredišnim mjestima, 3) smanjenu sposobnost proliferacije jednom kad navedene stanice dođu do svojih konačnih odredišta. Autori pritom misle da je vjerojatni ključni razlog koji dovodi do sindroma domestikacije poremećena migracija stanica koje nastaju iz neuralnog grebena.

1.3 Migracija stanica neuralnog grebena

Migracija stanica neuralnog grebena odvija se od naprijed (rostralno) prema straga (kaudalno) i bez potrebe da ih na njihova odredišta (ciljna tkiva i organe) „dovedu“ radijalne glija stanice, kao što je to događa npr. prilikom razvitka moždane kore.

Zbog toga se migracija stanica neuralnog grebena naziva i „slobodnom migracijom“. Umjesto mreže glija stanica-vodiča, migracija stanica neuralnog grebena u potpunosti je ovisna od signalnih molekula (efrina, semaforina i drugih) te interakcije s molekulama izvanstaničnog matriksa (posebice kolagenom, lamininom i fibronektinom). Stanice koje migriraju kroz rostralnu polovicu somita (tzv. prasegmenti koji se nalaze sa svake strane notokorda, a diferenciraju se iz mezoderma) diferenciraju se u osjetne i simpatičke neurone perifernog živčanog sustava, autonomni živčani sustav, kromafine stanice srži nadbubrežne žlijezde te brojne druge strukture, dok se stanice koje migriraju dorzolateralno diferenciraju u pigmentne stanice kože. Stigavši na svoje konačno odredište, odvija se daljnja diferencijacija i konačna specifikacija migratornih stanica neuralnog grebena (1).

Nije poznato koji bi od gore navedenih razloga za smanjen broj stanica koje potječu od neuralnog grebena bio najvažniji (njihovo inicijalno stvaranje, njihova poremećena migracija ili njihova smanjena proliferativna aktivnost jednom kad dođu na svoja odredišta), međutim poznato je da je za obilježje broj 6 (poslušnost/pitomost) najvažnija komponenta ukupno smanjenje broja živčanih stanica simpatičkih ganglija i srži nadbubrežne žlijezde (Slika 3), putem kojih je posredovana reakcija borbe ili bijega (*fight-or-flight response*) na neki novi ili prijeteći podražaj (1).



Slika 3. Shematski prikaz razvitka simpatičkih ganglija i srži nadbubrežne žlijezde iz stanica neuralnog grebena. Na desnoj strani vidi se elektronsko-mikroskopski prikaz početne migracije stanica neuralnog grebena. Slika prenesena sa str. 1198 iz **Kandel i sur., 2013.**

Dugi niz godina je teže od toga bilo objasniti obilježje br. 7 – smanjenu veličinu mozga i obilježje br. 8 – skraćenje reproduktivnog ciklusa.

Iako stanice neuralnog grebena nisu progenitorske stanice niti za jedan dio središnjeg živčanog sustava, pokazano je da one imaju posrednu, ali presudnu ulogu u indukciji razvitka čeonog režnja i limbičkog sustava (od lat. *limbus* = rub, pojam koji se odnosi na sve strukture velikog mozga koje se nalaze uz medijalni rub hemisfera) putem lučenja signalne molekule FGF8 (*fibroblast growth factor 8*, čimbenik rasta fibroblasta 8). Naime, Creuzet i suradnici (5) su pokazali da se deficit (izostanak razvitka lica i smanjenje čeonog dijela velikog mozga) prouzročen smanjenim lučenjem FGF8 molekule iz stanica neuralnog grebena uslijed kirurškog odstranjenja neuralnog grebena u ranom embrionalnom razvitku pilića može u potpunosti nadoknaditi izvanjskim dodavanjem FGF8 proteina.

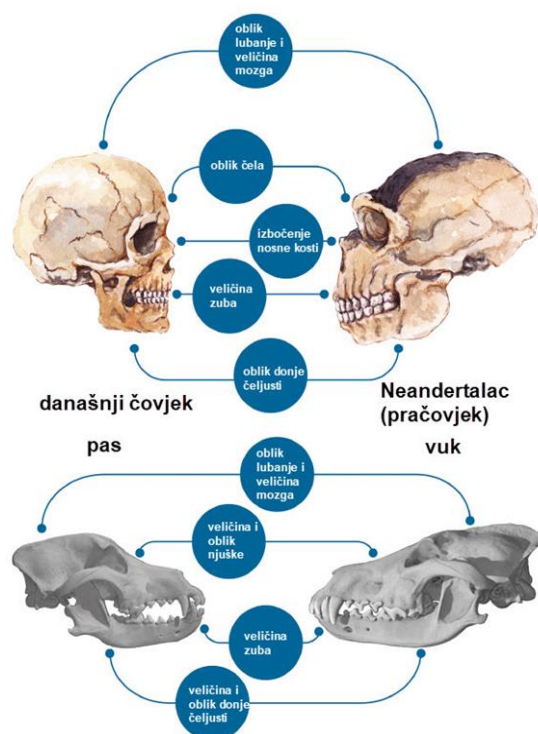
Što se tiče skraćanja reproduktivnog ciklusa (obilježje sindroma domestikacije br. 8) razmatraju se dvije mogućnosti. Jedna od mogućnosti je poremećaj (smanjenje aktivnosti) osovine hipotalamus-hipofiza-gonade koja upravlja reproduktivnim ciklusom u svih sisavaca (a smanjena inhibicija dovodi do skraćanja

reproduktivnog ciklusa). Druga mogućnost koja se razmatra je disfunkcija pinealne žlijezde (epifize). Ta mogućnost se razmatra budući da epifiza, iako se ne smatra direktnim derivatom stanica neuralnog grebena, ima ključnu ulogu u regulaciji estrusa u odnosu na duljinu trajanja dnevnog svjetla.

Stoga, iako hipoteza neuralnog grebena direktno povezuje neke embrionalne razvojne procese migracije i diferencijacije stanica neuralnog grebena i fenotipska obilježja pripitomljavanja, ona još uvijek ne objašnjava genetički temelj te epigenetičke promjene, kao ni međustanične interakcije i signalne puteve zaslužne za domestikaciju. U posljednjih nekoliko godina sve je više istraživanja posvećeno genima koji imaju ključne uloge u procesima kroz koje prolaze stanice neuralnog grebena, od inicijalnog stvaranja do konačne specifikacije i diferencijacije. Danas se misli da aktivacije skupina gena (većinom se radi o genima za transkripcijske čimbenike) ima ulogu modula koji određuju glavne korake koji se odvijaju u svakom sljedećem stadiju razvitka (6).

1.4 Bolesti čovjeka do kojih dovodi poremećena migracija stanica neuralnog grebena

Ako se pobliže promotri evolucija čovjeka i psa, jasno je da je i kod čovjeka došlo do procesa koji nazivamo samodomesticacija (samopripitomljavanje, *self-domestication*), kao što su to ilustrirali Theofanopoulou i sur. (7) (Slika 4).



Slika 4. Usporedba domestikacije psa i čovjeka (ilustracija iz članka Theofanopoulou i sur. 2017)

Do danas su dobro poznate neke bolesti do kojih dovodi poremećena migracija stanica neuralnog grebena. To su npr. Waardenburgov sindrom (područja kože, kose i očiju bez melanina i urođena gluhoća), Hirschprungova bolest (aganglionoza, tj. dijelovi crijeva gdje se nisu doselile stanice neuralnog grebena koje bi se tu diferencirale u neurone tzv. enteričkih plexusa – Meissnerovom podsluzničkom i Auerbachovom mijenteričkom na kojima se temelji peristaltika, pa se zahvaćeni dijelovi crijeva u kojima se nakuplja hrana moraju kirurški odstraniti; ponekad se javlja skupa s Waardenburgovim sindromom), fetalni alkoholni sindrom (alkohol kojega pije majka ometa normalnu migraciju stanica neuralnog grebena utječući na morfologiju glave i lica djeteta: opseg glave i lice djeteta budu smanjeni, oči su široko razmaknute, a prisutne su i druge abnormalnosti lica u području nosa, ustiju i ušiju), DiGeorgeov sindrom (urođene malformacije lica i srca, neurološki i problemi u učenju, a kod nekih osoba i sklonost shizofreniji i bipolarnom poremećaju) i Treacher-Collinsov sindrom (malformacije lica, čeljusti, ušiju i očiju).

Navedeni poremećaji procesa kroz koji prolaze stanice neuralnog grebena smatraju se i mogućom podlogom za nastanak poremećaja iz autističnog spektra (8), shizofrenije (9), Williams Beurenovog sindroma (djeca s ovim sindromom su iznimno poslušna i druželjubiva, zbog čega se ovaj poremećaj naziva i sindromom hiperdomestikacije) (10) i 7dupASD sindroma (klinička obilježja uključuju usporen razvitak govorno-jezičnih sposobnosti, blaža dismorfija lica, blaža dismetrija i ataksija te teškoće u društvenim interakcijama i komunikacijskim vještinama (1).

2. Poremećaj(i) iz spektra autizma

1910. godine, švicarski psihijatar Eugen Bleuler prvi je koristio riječ autizam određujući značajke shizofrenije (11). Izveo ju je iz grčke riječi *autos* (αὐτός, što znači ja ili sam).

Autistični poremećaj prvi puta je opisao 1943. godine Leo Kanner iz bolnice Johns Hopkins u Baltimoreu promatrajući 11-ero djece s upadljivim sličnostima u ponašanju, a zatim i uveo naziv „rani infantilni autizam“ sukladno dobi i simptomima. Godinu dana kasnije riječ autizam u svom današnjem značenju koristio je austrijski liječnik Hans Asperger. Radeći u bečkoj sveučilišnoj bolnici, primijetio je i opisao djecu s prosječnom (a ponekad i iznadprosječnom) inteligencijom koja su imala teškoće u komunikaciji, nisu pokazivali empatiju i razumjeli govor tijela drugih osoba. Opisao je sindrom koji je kasnije nazvan po njemu – Aspergerov sindrom (12). Aspergerov sindrom razlikuje se od autizma poglavito po tome što lingvističke sposobnosti u djece s Aspergerovim sindromom nisu značajno oštećene.

2.1. Klasifikacija

Autistični poremećaj u prošlosti je imao različite nazive, ovisno o tome na koji se dijagnostički priručnik pozivamo. U posljednjih tridesetak godina, taj poremećaj najčešće je nazivan pervazivnim razvojnim poremećajem (13). Termin „pervazivni“ dolazi od latinskog glagola *pervadere* koji znači prožimati. Navedeni poremećaji istovremeno zahvaćaju (prožimaju) veliki broj domena, odnosno područja razvoja i mogu na različite načine i u različitoj mjeri utjecati na svako od njih, rezultirajući velikom raznolikošću razvojnih profila i ishoda (14).

U novijim dijagnostičkim priručnicima dobili su naziv „poremećaji iz autističnog spektra“ ili „poremećaji iz spektra autizma“, a znanstveni konsenzus (DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2013.) redefinirao je autizam smatrajući da nekoliko prethodno odvojenih poremećaja zapravo čine jedinstven entitet nazvan poremećaj iz spektra autizma, dok su neki poremećaji,

poput Rettovog sindroma, iako po simptomatologiji slični ASD-u, izbačeni iz te skupine. ASD ima izrazito heterogenu kliničku sliku i karakteristike, s različitim stupnjem ozbiljnosti simptoma u dvije temeljne domene: socijalnoj i ponašajnoj (12, 13).

Kriteriji u DSM-5 za dijagnosticiranje ASD-a uključuju tri navedena deficita u socijalnoj komunikaciji i socijalnim interakcijama. Da bi se dijagnosticirao ASD, moraju biti zadovoljena sva tri sljedeća kriterija:

- 1) teškoće u socijalnoj emocionalnoj uzajamnosti, uključujući probleme sa socijalnim pristupom, dijeljenjem interesa s drugima i izražavanjem/razumijevanjem emocija
- 2) teškoće u neverbalnoj komunikaciji koja se koristi za socijalnu interakciju, uključujući abnormalni kontakt očima i govor tijela, te teškoće s razumijevanjem upotrebe neverbalne komunikacije poput izraza lica ili gesta za komunikaciju
- 3) nedostaci u razvijanju i održavanju odnosa s drugim ljudima, uključujući nedostatak interesa za druge, teškoće u reagiranju u različitim društvenim kontekstima i teškoće u dijeljenju maštovite igre s drugima.

Kriteriji u DSM-5 također uključuju prisutnost najmanje 2 od sljedeća 4 ograničena i ponavljajuća ponašanja, interesa ili aktivnosti:

- 1) Stereotipni govor, ponavljajući motorički pokreti, eholalija (ponavljanje riječi ili fraza, ponekad iz televizijskih emisija ili drugih ljudi) i ponavljajuća upotreba predmeta ili abnormalnih fraza.
- 2) Čvrsto pridržavanje rutina, ritualizirani obrasci verbalnog ili neverbalnog ponašanja i neprimjeren otpor promjenama (poput inzistiranja da se uvijek ide istim putem do škole, jede ista hrana zbog boje ili teksture, ponavljaju ista pitanja); osoba može postati jako uznemiren zbog malih promjena u tim rutinama.
- 3) Jako ograničeni interesi s abnormalnim intenzitetom ili fokusom, poput snažne vezanosti za neobične predmete ili opsjednutosti određenim interesima, poput rasporeda vlakova.
- 4) Povećana ili smanjena reaktivnost na senzorni unos ili neobičan interes za senzorne aspekte okoline, kao što je nereagiranje na bol, jaka nesklonost određenim zvukovima, pretjerano dodirivanje ili mirisanje predmeta ili fascinacija predmetima koji se vrte.

Prema DSM-5, ASD se danas dijagnosticira simptomima koji se temelje ne samo na trenutačnom funkcioniranju već i na prošlom funkcioniranju osobe. Ovi novi kriteriji tako omogućavaju kliničarima da dijagnosticiraju ljude koji su pokazali neke

znakove u ranom razvoju, ali čiji simptomi nisu postali jasni sve do adolescencije ili odrasle dobi ili su bili maskirani naučenim strategijama.

Uz promjene kriterija za dijagnozu ASD-a, DSM-5 također je dodao ocjenu ozbiljnosti. Novi DSM nudi načine za prepoznavanje razine ozbiljnosti ASD-a za svaku osobu. Tri razine ozbiljnosti uključuju:

Razina 1. „POTREBNA POTPORA“: Pojedinci s ovom razinom ozbiljnosti imaju teškoća u pokretanju socijalnih interakcija, mogu pokazivati neobične ili neuspješne odgovore na društveni napredak drugih i možda se čini da imaju smanjeni interes za socijalne interakcije. Uz to, ponavljajuća ponašanja mogu ometati svakodnevno funkcioniranje. Te osobe mogu imati teškoća u preusmjeravanju sa svojih fiksnih interesa.

Razina 2. „POTREBNA ZNAČAJNA PODRŠKA“: Pojedinci s ovom razinom ozbiljnosti pokazuju značajna kašnjenja u verbalnoj i neverbalnoj komunikaciji. Pojedinci imaju ograničen interes ili sposobnost pokretanja socijalnih interakcija i imaju teškoća u uspostavljanju socijalnih odnosa s drugima, čak i uz podršku. Ograničeni interesi i ponašanja ovih pojedinaca očigledni su slučajnom promatraču i mogu ometati funkcioniranje u različitim kontekstima. Visoka razina nevolje ili frustracije može se dogoditi kada se prekidaju interesi i/ili ponašanja.

Razina 3. „POTREBNA VRLO ZNAČAJNA PODRŠKA“: Ova razina ozbiljnosti uzrokuje u osobe s ASD-om teška oštećenja u svakodnevnom funkcioniranju. Te osobe imaju vrlo ograničeno pokretanje socijalne interakcije i minimalan odgovor na socijalne uvertire od strane drugih i mogu biti izuzetno ograničene u verbalnim komunikacijskim sposobnostima. Preokupacije, fiksni rituali i/ili ponavljajuća ponašanja uvelike ometaju svakodnevno funkcioniranje i otežavaju suočavanje s promjenama. Vrlo je teško preusmjeriti ovu osobu iz fiksnih interesa (13, 15).

2.2. Epidemiologija

Procjenjuje se da jedno od 54 novorođene djece u svijetu ima ASD (16, 17).

Prijavljena prevalencija znatno varira u različitim studijama (18).

Autizam češće pogađa muškarce nego žene, s omjerom 4-5:1 (19), a uzrok je još uvijek nejasan. Predloženo je nekoliko teorija, među kojima je uključivanje spolnog kromosoma u etiologiju ASD-a i uloga hormonskih utjecaja in utero (20, 21).

S obzirom na kliničku sliku ASD možemo podijeliti na sindromski ASD i nesindromski ASD (22).

Više od 70 % djece s ASD-om ima sindromski ASD, što znači da osim simptoma ASD-a također imaju različite komorbiditete (23).

Komorbiditeti uključuju epilepsiju (24), depresiju (25, 26), anksioznost (26), teškoće sa spavanjem (27) i sklonost samoozljeđivanju (28).

2.3. Etiologija

U početku se mislilo da je autizam stanje koje je posljedica načina na koji su hladni i rezervirani roditelji odgajali djecu (12). Razvojem koncepta da kognitivni poremećaji i poremećaji ponašanja imaju organsku etiologiju, značajno su se promijenile i etiološke paradigme u psihijatriji pa tako i ova prvotna za autizam, kao i one koje su uslijedile, a koje su povezivale i izjednačavale autizam sa shizofrenijom dječje dobi (12).

Dostupni epidemiološki podaci pokazuju da nema dokaza o uzročnoj povezanosti između cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole i ASD-a. Utvrđeno je da su prethodne studije koje sugeriraju uzročno-posljedičnu vezu opterećene metodološkim nedostacima i lažiranjem rezultata (29, 30).

Također nema dokaza koji upućuju na to da bilo koje drugo cjepivo za djecu može povećati rizik od ASD-a. Pregledi dokaza o potencijalnoj povezanosti konzervansa tiomersala i aluminijskih dodataka sadržanih u inaktiviranim cjepivima i rizika od ASD-a čvrsto su zaključili da cjepiva ne povećavaju rizik od ASD-a (31).

Etiologija ASD-a još uvijek nije precizno definirana, budući da ne postoji jedinstven uzrok već se autizam razvija zbog kombinacije genetičkih, epigenetičkih i okolišnih čimbenika koji utječu na ključne aspekte ranog razvoja mozga, napose moždane kore.

S procijenjenom nasljednošću većom od 90 %, ASD je psihijatrijski poremećaj rane dobi koji ima snažan genetički temelj (32).

Studije na blizancima pokazale su stope podudarnosti od 73-95 % u jednojajčanih blizanaca, u usporedbi s 0-10 % u dvojajčanih (33, 34).

Također, zdravi bliski članovi obitelji ponekad pokazuju blaže karakteristike kvalitativno slične onima pronađenima u autističnim članova obitelji što se naziva širim autističnim fenotipom (*broad autism phenotype*, BAP) te opravdava definiciju „autističnog spektra“ (35).

3. Geni uključeni u nastanak ASD-a

Geni uključeni u etiologiju autizma mogu se podijeliti u tri skupine: 1) geni uključeni u strukturu i aktivnost sinapse; 2) geni uključeni u sintezu proteina; 3) geni uključeni u regulaciju izraženosti gena.

Geni rizika povezani sa sinapsom uključuju one koji kodiraju proteine za adheziju stanica, poput neuroligina, neureksina i kadherina; cikličke proteine sinaptičkih vezikula, npr. sinapsin-1 (SYN1) i sinapsin-2 (SYN2); proteine ionskog transporta, kao što je alfa 2 podjedinica voltažnih natrijevih kanala (SCN2A), kanalna podjedinica $\alpha 1$ E (CACNA1E) kalcijevih voltažnih kanala, podjedinica kalcijevih voltažnih kanala β 2 (CACNB2), članovi podobitelji voltažnih kanala kalija 3 i 5 (KCNQ3 i KCNQ5), podobitelj kalijevih voltažnih kanala D, član 2 (KCND2), signalni protein za glutamatne receptore SH3 s višestrukim ankirinskim ponavljanjem (SHANK3, engl. *SH3 and multiple ankyrin repeat domains*) 3), sinaptički Ras 1 aktivirajući protein GTPaze 1 (SYNGAP1) i gama- podjedinica receptora $\gamma 3$ masne kiseline tipa A aminomaslačne kiseline (GABRG3) i brojni drugi (36, 37, 38, 39, 40).

Otkriće mutacija u genima za neuroligin 3 (NLGN3) i neuroligin 4 X-vezan (NLGN4X), dovelo je do značajnog napretka u povezivanju ASD-a sa specifičnim adhezivnim molekulama u sinapsi.

Među različitim proteinima uključenim u uspostavu neuronskih mreža, molekule stanične adhezije ključni su čimbenici za identifikaciju odgovarajuće partnerske stanice i stvaranje funkcionalne sinapse. Stoga Jamain i suradnici (36) pretpostavljaju da nedostatak proteina NLGN3 ili NLGN4X može dovesti do oštećenja procesa bitnih za funkcionalnost specifičnih sinapsi koje nedostaju u osoba s ASD-om.

Otkrivene su i mutacije u genu SHANK3 (koji kodira sinaptički protein te taj zatim ulazi u interakciju s neuroliginima). Genetička analiza ukazuje na SHANK3 kao potencijalni monogenetski uzrok ASD-a u neke djece (41).

Široka klasa gena koji povećavaju vjerojatnost za nastanak ASD-a su geni koji utječe na transkripciju i puteve remodeliranja kromatina, a uključuju MECP2, UBE3A, gen za protein kromosomske (DNA) helikaze koji veže DNA 8 (CHD8), gen za homeobox protein ovisan o aktivnosti neuroprotektora (*activity-dependent neuroprotector homeobox protein*, ADNP), pogo transpozonski element izveden iz ZNF domene (POGZ), gen za protein povezan s krhkim kromosomom X i mentalnom retardacijom (FMRP) i protein koji se veže za RNA homologan FOX-u (RBFOX) i drugi (40, 42, 43, 44, 45).

Jedan od otkrivenih gena koji se usko veže uz etiologiju autizma je CHD8 (engl. *chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8*) koji kodira za protein koji putem

remodeliranja kromatina regulira ekspresiju gena uključenih u razvoj mozga prije rođenja. Mutacije navedenog gena kod osoba s autizmom smanjuju funkciju CHD8 proteina i mogu ometati njegovu sposobnost kontrole broja i rasta neurona u velikom mozgu (46).

Geni za čije je promjene ili varijante poznato da izazivaju i druge poremećaje osim ASD-a, također se nazivaju sindromski ASD geni. Na primjer, sindromski ASD geni uključuju: ANKS1B, ARID2, **ATP1A1**, **ATP1A3**, **CACNA1C**, CAMK2A, CEP290, **CHD1**, CLCN4, CNKSR2, **CNTNAP2**, CSDE1, CUX2, DEAF1, **DLL1**, DOLK, FBX011, **FMR1**, GABBR2, **HDAC4**, **KAT6A**, KIF5C, KMT2E, MED12L, **MEF2C**, **MTOR**, NACC1, **NF1**, **NFIB**, **NR2F1**, NR3C2, NTNG1, PPM1D, POGZ, **PRODH**, **PTEN**, RNF135, RPS6KA3, **SATB2**, SCN1A, SETD1B, SHANK3, SMC3, SYNE1, TCF4, TRAF7, TRRAP, TTN, UBE3A, UNC13A i USP7. Podesbljani geni na ovom popisu sudjeluju u stvaranju, migraciji ili razlikovanju stanica neuralnog grebena čiji značaj će biti objašnjen kasnije (6).

3.1 Somatski mozaicizam i rizik od ASD-a

Uobičajeno se smatralo da su varijacije koje uzrokuju bolesti obiteljske/nasljedne i prisutne u svakoj stanici u tijelu. Međutim, uloga somatskog mozaicizma, koja je posljedica postzigotskih mutacija DNA sve se više prepoznaje kao ključna za različite neurorazvojne bolesti, uključujući autizam (47, 48).

Procjenjuje da je somatski mozaicizam zaslužan za otprilike 3–5% slučajeva idiopatskih slučajeva ASD-a (49).

Lim i sur. (50) koristili su sekvencioniranje cijelog egzoma (whole-exome sequencing, WES) za analizu 5.947 obitelji u kojima je postojala osoba oboljela od ASD-a i utvrdili da su somatske varijacije u autističnih osoba vjerojatnije u kritičnim egzonomima nego varijacije u zdrave braće i sestara koje su poslužile kao kontrole. Zanimljivo je da su otkrili da su patogene varijante imale pojačanu ekspresiju u amigdaloidnoj jezgri, području kritičnom za emocionalni odgovor i društvenu svijest (51).

3.2 Varijacije broja kopija gena koje doprinose povećanoj sklonosti za nastanak ASD-a

Varijacije broja kopija gena (engl. *copy number variants*, CNV) su submikroskopske strukturne varijante u kromosomima koje uključuju duplikacije, delecije, translokacije i inverzije, ponekad se protežući i po nekoliko kilobaza (52).

CNV može biti naslijeđen ili nastati *de novo* (53). Te promjene mogu utjecati na mnoge gene, no nisu svi nužno pokretači bolesti. Studije su otkrile veće opterećenje rijetkim, genetskim CNV-om kod autističnih osoba, što implicira navedene varijante u patološkim promjenama povezanim s ASD-om (54, 55).

CNV se sada shvaća kao iznimno važan čimbenik koji doprinosi prijemčivosti za ASD, a trenutačne procjene pretpostavljaju da te varijacije izravno uzrokuju otprilike 10 % ASD-a (56). Osim varijacija u broju kopija, u patogenezi ASD-a sudjeluju i varijante pojedinačnih nukleotida (single nucleotide variants, SNV), te u manjem broju slučajeva i česte varijante nekoga sljeda (*common sequence variants*, CSV) (6).

Možemo zaključiti da je etiologija ASD-a multigenska i izrazito heterogena budući da je vrlo malo istih patogenih varijanti prisutno u značajnom postotku oboljelih pojedinaca. „Prosječni“ oblik ASD-a rezultat je mnogih varijacija koje povećavaju prijemčivost (susceptibilnost) pojedinca za nastanak bolesti (57).

4. Epigenetičke promjene

Doprinos epigenetskih mehanizama nastanku autizma počeo se proučavati nakon pojave sindromskog autizma kod bolesnika s bolestima uzrokovanim epigenetičkim mutacijama, poput sindroma krhkoga X kromosoma i Rettovog sindroma (58).

Rettov sindrom je neurološki poremećaj koji nastaje zbog mutacije u genu koji kodira protein MeCP2 (od engl. *methyl-CpG-binding protein 2*), jedan od ključnih posrednika epigenetičke regulacije izraženosti gena (20).

Ključna obilježja su mu simptomi slični ASD-u: repetitivni stereotipni pokreti rukama, izostanak socijalne i emocionalne komunikacije, izbjegavanje kontakta očima, izostanak ili poremećaj govora, epilepsija, poremećaji ritma disanja, napadaji smijeha i vrištanja (1, 59).

Sindrom fragilnog X kromosoma nastaje kombinacijom genskih i epigenetskih mutacija, gdje povećan broj CGG ponavljajućeg sljeda u promotoru FMR1 gena (engl. *fragile X mental retardation 1*) čini tu regiju osjetljivom na epigenetičko utišavanje, te rezultira gubitkom ekspresije gena. Glavni simptomi sindrom krhkog X kromosoma uključuju usporen razvoj jezičnih sposobnosti, intelektualne teškoće, teškoće u socijalnim interakcijama i hiperreaktivnost (1).

Genomski utisak (engl. *genomic imprinting*) također je jedan od primjera epigenetičkih mehanizama koji može biti odgovoran za nastanak sindromskog ASD-a (6).

Utisnuti geni metiliraju se tijekom spermatogeneze ili oogeneze pa ekspresija tih gena ovisi o tome jesu li naslijeđeni od oca ili od majke. Primjer takvog gena je RELN (engl. *reelin*), koji kodira za protein relin, te su u nekih osoba oboljelih od autizma pronađene niže razine spomenutog proteina u mozgu, što ukazuje na hipermetilaciju RELN lokusa (58). Relin je izvanstanični protein koji sudjeluje u brojnim ključnim zbivanjima vezanim uz migraciju neurona i pozicioniranje stanica budući da na migrirajuće neurone djeluje kao „STOP“ signal nakon čega oni zauzimaju svoju konačnu poziciju i diferenciraju se (6).

Primjer utjecaja epigenetičkih promjena na razvoj sindromskog ASD-a je duplikacija područja q11.2-13.3 na kromosomu 15 (dup15q sindrom) (60). Naime, dupliciranje majčinog kromosoma 15 jedna je od najvećih uobičajenih pojedinačnih promjena povezanih s ASD-om, dok dupliciranje istog područja očinskog kromosoma 15 gotovo nikada ne dovodi do ASD-a (58).

Postoje dva oblika dupliciranja kromosoma 15: češći je oblik izodicentrični kromosom 15q, što znači da pored dvije normalne kopije kromosoma 15 postoji jedan mali redundantni kromosom s dvije dodatne kopije majčinskog područja

15q11-2-13.3, što znači tri majčine kopije istog lokusa i jedna očinska (gdje veći broj majčinskih kopija znači veću vjerojatnost za ASD) (61). Manje uobičajen oblik je majčinska intersticijska duplikacija, što znači da postoje dvije majčinske kopije lokusa i jedna očinska (postoje i osobe s dvije očinske lokus duplikacije, ali su rjeđi i imaju blaži fenotip) (58).

Budući da veću ulogu u nastanku autizma ima duplikacija majčinskog 15. kromosoma, većina istraživanja usmjerena je na ekspresiju majčinskih gena. Dva su majčina gena o čijoj se važnosti posebno raspravlja: UBE3A (engl. *ubiquitin protein ligase E3A*), gen koji kodira E3 ubikvitin ligazu, čija je uloga usmjeravanje molekula ubikvitina na specifične supstrate te ATP10A (engl. *ATPase phospholipid transporting 10A*) koji kodira za aminofosfolipidnu transportnu ATPazu (58).

Duplicirani segment također uključuje dva očinska gena koji mogu biti uključeni u razvoj ASD-a: MAGEL2 (član obitelji MAGE L2) i NECDIN (NDN) koji kodiraju za proteine važne u razvoju neurona (58).

Nedostatak ili odsutnost ekspresije majčinskog gena u istoj regiji (UBE3A i ATP10C/ATP10A) može uzrokovati Angelmanov sindrom (62).

Angelmanov sindrom karakterizira kašnjenje u razvoju koje se obično opaža unutar prve godine života. Većina oboljele djece nikada ne usvoji govor, a neka koja su blaže pogođena mogu naučiti nekoliko riječi. Receptivni jezik, tj. razumijevanje govora je manje oštećeno. Konvulzije se javljaju u više od 80 % oboljelih, a obično se javljaju prije treće godine života. Motorički poremećaji uključuju mioklonizme i ataksiju. Usprkos navedenim simptomima, djeca s Angelmanovim sindromom su uvijek karakteristično veselog ponašanja poput „lutaka“ („puppets“), što uključuje veselo držanje sa smijehom kojega je lako izazvati, privlačnost prema vodi, hiperaktivnost, kratak raspon pažnje i poremećeno spavanje (63).

Brisanje gena iz navedenog područja dugog kraka kromosoma 11 (q11.2-13.3) naslijeđenih od oca (geni MKRN3, MAGEL2, NDN, SNURF-SNPRN) dovodi do Prader-Willi sindroma (PWS) (64).

Ključne kliničke značajke uključuju ozbiljnu infantilnu hipotoniju, hiperfagiju s početkom pretilosti tijekom ranog djetinjstva, razvojni zastoje s problemima u učenju i ponašanju, niski rast s malim rukama/nogama i hipogonadizam zbog smanjenog lučenja hormona rasta i drugih endokrinih nedostataka (65).

5. Biokemijske promjene

5.1 Serotonin

Razina serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT) u krvi predstavlja najbolje karakteriziran biokemijski endofenotip u istraživanju autizma. Povišene su razine 5-HT-a u krvi zabilježene u približno 30-50 % osoba s ASD-om (66).

Hiperserotonemija kod autističnih osoba posljedica je prekomjerne akumulacije 5-HT-a u trombocitima, dok se koncentracija slobodnog 5-HT-a u plazmi ne razlikuje između bolesnika i kontrola (35, 66).

Kolevzon i sur. (2010.) ukazuju da povišena razina serotonina možda ima utjecaj na tendenciju ponavljanja određenih nepoželjnih ponašanja, posebice samoozljeđivanja (67). Tu je povezanost teško dokazati s visokom pouzdanošću budući da se metabolizam i razine perifernog i središnjeg 5-HT-a mogu bitno razlikovati uslijed činjenice da je koncentracija perifernog 5-HT-a poglavito ovisna o izraženosti gena za triptofan hidroksilazu 1 (TPH1) koji se nalazi na kratkom kraku kromosoma 11 i ima puno veću izraženost u perifernim tkivima, dok neurotransmisija 5-HT u središnjem živčanom sustavu ovisi o neuronskoj triptofan hidroksilazi za koju je 2003. godine otkriveno da ju kodira gen TPH2 na dugom kraku kromosoma 12 (68). Pritom bi trebalo uzeti u obzir i izraženost i aktivnost monoaminooksidaza u živčanim stanicama, napose monoaminooksidaze A koja metabolizira (oksidira) veću ili manju količinu 5-HT-a u zavisnosti od prisutnosti drugih supstrata (feniletilamina, tiramina, katekolamina).

6. Morfološke promjene u autizmu

6.1 Rani prekomjerni rast mozga

Otprilike 20 % autistične djece imaju mjere opsega glave iznad 97. percentile, bez obzira na rasu i etničku pripadnost. Rast glave u te djece slijedi osebujnu nelinearnu razvojnu putanju: unutar normale ili ispod ograničenja tijekom prenatalnog života i pri rođenju. Počinje se ubrzavati tijekom prve godine postnatalnog života, s vrhuncem između 6 mjeseci i 4 godine (69).

To naglo ubrzanje rasta mozga, koje vjerojatno dovodi do odstupanja od neurotipičnog razvoja sinapsi i povezivanja različitih dijelova velikog mozga, dobar je prediktor ozbiljnosti kliničkog ishoda (70).

Također, prekomjerno ubrzana stopa rasta može poslužiti kao rani signal upozorenja na rizik od nastanka autizma. Kasnije se rast mozga djece s ASD-om usporava pa je u pubertetu prosječna veličina glave neznatno veća u autistične osobe u usporedbi s neurotipičnim kontrolama (69). Može se reći da je makrocefalija karakteristična značajka ASD-a budući da oko 45 % makrocefaličnih osoba s ASD-om imaju najmanje jednog makrocefaličnog roditelja (71). To ukazuje da neki geni koji doprinose razvoju makrocefalije također povećavaju rizik od rođenja autističnog djeteta. Za većinu autistične djece makrocefalija je dio šireg makrosomijskog fenotipa, karakteriziran viškom također u visini i težini (72).

6.2 Prekobrajne kolumne moždane kore

Casanova i sur. (73) opisali su značajne razlike u citoarhitekturi čeonih i sljepoočnih režnjeva osoba s ASD-om u usporedbi s neurotipičnim kontrolama.

Opisali su i kvantificirali veći broj mikrokolumni i veći horizontalni razmak u autističnih bolesnika, te razlike u relativnoj disperziji neurona i dezorganizaciju neuropila u odnosu na neurotipične kontrole.

Za usporedbu, ne postoje dokazi da je poremećena kolumnarna mikroarhitektura u npr. vidnoj moždanoj kori čiji razvitak završava u prvih nekoliko mjeseci života, što navodi na zaključak da su kod autizma zahvaćeni oni dijelovi moždane kore čiji razvitak najdulje traje (6).

6.3 Promjene u fuziformnoj vijugi, amigdaloidnoj jezgri i prednjoj cingularnoj vijugi

Jedna od najvažnijih značajki autizma je oslabljeno emocionalno procesiranje. Upravo zato su područja interesa istraživača one strukture velikog mozga za koje

se zna da su povezane s tom funkcijom: fuziformna vijuga, amigdala i prednja cingularna vijuga (32).

6.3.1 Fuziformna vijuga

Funkcionalno MRI istraživanje fuziformnog girusa u većini istraživanja pokazalo je da dolazi do značajno smanjene aktivacije fuziformne vijuge prilikom prepoznavanja lica i emocija (74, 75).

6.3.2 Moždana kora prednjeg dijela cinguluma (*anterior cingular cortex*, ACC)

Proučavanje ritualnog ponašanja i deficita u prepoznavanju društvenih ograničenja, što su važne karakteristike autizma, usmjerilo je istraživače na dio limbičkog sustava čija je uloga inhibicija, kontrola impulsa, percepcija sebe i drugih te otkrivanje pogrešaka (76).

Hipoaktivacija ACC-a bila je opetovano pronađena u fMRI studijama gdje je trebalo donositi prosudbe o sebi i drugima (77), zatim onima gdje je trebalo kontrolirati želju da gledamo prema iznenadnom podražaju (78), te onima gdje je trebalo uočiti pogrešno slovo u nizu (79).

Morfološka istraživanja također su pokazala značajna odstupanja u sivoj (80) i bijeloj tvari (81) ACC-a.

ACC je i jedna od glavnih lokalizacija von Economo neurona (VEN) u mozgu čovjeka (82). VEN ili vretenasti neuroni su veliki bipolarni neuroni za koje se pretpostavlja da igraju posebnu ulogu u regulaciji samosvijesti, empatiji i razumijevanju društvenog konteksta (a također možda predstavljaju svojevrstan pandan „gornjim motoneuronima“, tj. onu nadzornu ulogu koju gornji motoneuroni predstavljaju u motoričkom sustavu, VEN neuroni možda imaju za autonomni živčani sustav) (83), što su sve manjkavosti autizma. Stoga se može zaključiti da strukturne promjene ili disfunkcija VEN neurona vjerojatno doprinose patofiziologiji autizma.

6.3.3 Amigdala

Volumeni obiju amigdaloidnih jezgara razlikuju se značajno u djetinjstvu između ASD-a i kontrolne skupine djece s neurotipičnim razvojem, međutim kasnije se volumeni amigdala između tih dviju skupine tijekom adolescentne i odrasle dobi izjednačavaju zbog različitih obrazaca rasta. Utvrđena je povezanost između težine kliničke slike ASD-a i volumena amigdala (32).

6.4 Promjene u malom mozgu

Nakon 3. godine, a možda i ranije, veličina malog mozga u djece s ASD-om je također, u prosjeku, proporcionalno veća nego u neurotipičnih kontrola (84).

Pritom je ukupan volumen hemisfera veći, a veličina vermisa i broj

Purkinjeovih neurona u bočnim dijelovima hemisfera malog mozga su smanjeni (79, 84).

7. Značajke ASD-a suprotne su obilježjima sindroma domestikacije

Pretpostavlja se da su glavni pokretači procesa samodomestikacije bili vanjski čimbenici, uglavnom oni društveni poput života u zajednici (85). Pritom je ključni aspekt vjerojatno bila selekcija manje agresivnosti za veću socijalnu toleranciju (86).

Samodomestikacija je dovela do značajnih karakteristika ljudske vrste poput društvenosti, suradnje te razvitka jedinstvenog načina simboličke i jezične komunikacije (2, 86).

Kako znamo da su evolucija i (ab)normalni razvoj povezani, a da su pritom nedavno razvijene živčane mreže (i nedavno stečene kognitivne i bihevioralne sposobnosti) osjetljivije na oštećenja zbog njihove smanjene otpornosti (87), možemo promatrati ASD i njegove deficite u socijalnoj i ponašajnoj domeni u svjetlu poremećene samodomestikacije, tj. možemo povezati značajan dio patofizioloških procesa, kao i kliničku sliku ASD-a s hiperfunkcijom stanica neuralnog grebena (6).

U poglavlju o genetskim promjenama u ASD-u odlomak o sindromskom ASD-u pokazuje gene koji su uključeni ne samo u sindromski ASD, već i u procese stvaranja, migracije i diferencijacije stanica neuralnog grebena. Tu tezu dodatno potvrđuje preklapanje uključenosti tih gena u oba navedena procesa.

Tablica 1: Obilježja ASD-a povezana s hipodomestikacijom

Obilježja ASD-a povezana s hipodomestikacijom
morfološke promjene lubanje (makrocefalija), veći volumen mozga u ranim fazama djetinjstva
veći volumen malog mozga, hipokampusu i amigdala
morfološke promjene lica, zubi i ušiju
povećane i produljeno povišene razine kortizola nakon stresne stimulacije
obrazac lučenja kortizola koji je karakteristično veći pred kraja dana, a ne ujutro
povećane razine adrenokortikotropnog hormona (ACTH)
loša prilagodljivost i fiziološki odgovor na psihosocijalni stress
značajke suprotne neoteniji:
povećana razina androgena u krvi, brži postnatalni rast, veći stupanj razdražljivosti i agresivnosti
odgođen početak menarhe (prve menstruacije)
obrnuta lateralizacija lingvističkih sposobnosti s lošom interhemisferičnom povezanošću

Makrocefalija je jedna od karakteristika autizma, a već je opisana u odlomku o morfološkim promjenama. Poznat je i često proučavan endofenotip povezan s autizmom.

Endofenotipovi su intermedijarna kvantitativna svojstva i kao biološki biljezi povezani s određenim stanjima, pa mogu pružiti uvid u njihovu etiologiju. U razvojnim poremećajima poput ASD-a njihovo proučavanje pokazalo se korisno za identifikaciju i karakterizaciju prirode genetičkih promjena (88).

Gottesman i Gould (89) ponudili su skup kriterija za identifikaciju korisnih endofenotipova koji ukazuju da takvi deficiti moraju: (a) biti povezani s bolešću u populaciji; (b) biti nasljedni ili biti posljedica novonastalih mutacija; (c) neovisni o trenutnoj izraženosti bolesti (očituju se kod pojedinca bez obzira je li bolest aktivna); (d) segregirani zajedno s proučavanim stanjem unutar obitelji i (e) također se nalaze u neoboljelih rođaka s većom učestalošću nego u općoj populaciji.

Osim makrocefalije, ASD karakterizira i veći volumen mozga u ranom djetinjstvu, uključujući, u prosjeku, veći volumen velikog mozga, malog mozga, hipokampusa i amigdala u usporedbi s kontrolnim ispitanicima s neurotipičnim razvojem. Te promjene opisane su u odlomku o morfološkim promjenama.

Morfološki endofenotip i važna značajka ASD-a koja je u suprotnosti sa smjerom domestikacije su i morfološke promjene lica, zubi i ušiju.

Budući da se mozak, čiji je rast poremećen u ASD-u, razvija istovremeno i koordinirano s tkivima lica dijeleći genetičke signalne puteve, razvoj lica djece s ASD-om može rezultirati suptilnim razlikama u morfologiji u odnosu na djecu neurotipičnog razvoja (90).

Te suptilne abnormalnosti glave lica i udova, poznate pod nazivom male fizičke anomalije mogu poslužiti kao vanjski biljezi poremećenog razvoja mozga. Same anomalije lica nemaju značajnih kozmetičkih ni funkcionalnih utjecaja. Važan biološki marker autizma su česte anomalije uha i malformacije ušne hrskavice koje se razvijaju iz stanica neuralnog grebena (91).

ASD pojedinci općenito pokazuju lošiju prilagodljivost i fiziološki odgovor na psihosocijalni stres: nakon stresne stimulacije razine kortizola su im povećane te se mogu pratiti produljeno povišene razine. Osim toga, obrazac lučenja kortizola im ne slijedi fiziološku krivulju: njegove su razine veće pred kraj dana, a ne ujutro (92). Osim kortizola, povećane su im razine ACTH-a koje koreliraju s težinom simptoma ASD-a (93). Također, os hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda drugačije reagira na podražaje, hiperreaktivna je u relativno neopasnim situacijama te relativno hiporeaktivna u prijetećim društvenim situacijama sa stvarnom opasnošću (94).

Navedene značajke ASD-a možemo suprostaviti poznatim obilježjima neotenije. Neotenija ili juvenilizacija je usporavanje ili odgađanje fiziološkog razvoja nekog organizma, odnosno zadržavanje mladenačkih karakteristika u odrasle jedinke.

Sljedeće značajke ASD-a suprotne su neoteniji: povećana razina androgena u krvi (što dovodi do preuranjenog puberteta u ASD-u) (95); brži generalizirani postnatalni rast (96); veći stupanj razdražljivost (97) i agresivnosti; za otprilike 25% ljudi s ASD-om agresivnost je znatno veća od prosjeka (98) iako je veća reaktivna (latentna) nego proaktivna vrsta agresije (99) ona je tipično izražena kao razdražljivost koja korelira s lošijom prilagodljivošću, većim stupnjem društvenih deficita i slabijim verbalnim sposobnostima (tj. ukupnom težinom kliničke slike ASD-a).

Veća reaktivna nego proaktivna agresivnost u ASD-u u skladu je s hipodomestikacijskim karakteristikama ASD-a. Naime, Richard Wrangham (100) je (proučavajući čimpanze i bonobo majmune) postavio tezu da je

samopripitomljavanje rezultat dviju različitih vrsta agresije: proaktivne i reaktivne agresije.

Proaktivna agresija, definirana je kao napad koji je planiran, motiviran postizanjem krajnjeg cilja.

Reaktivna agresija, bliže povezana s ljutnjom, okarakterizirana je kao neposredni odgovor na prijetnju .

Dvije glavne vrste agresije, proaktivnu i reaktivnu karakteriziraju drugačiji čimbenici koji ih izazivaju, drugačiji živčani putevi i funkcija (101). U usporedbi s mnogim primatima, ljudi imaju visoku sklonost proaktivnoj agresiji, što je osobina koja se dijeli s čimpanzama, ali ne i s bonobom. Nasuprot tome, ljudi imaju nisku sklonost reaktivnoj agresiji u usporedbi s čimpanzama, pa su u tom pogledu ljudi sličniji bonobu (100).

Zavjera zasnovana na jeziku jedna je od teorija koja objašnjava zašto je u modernih ljudi došlo do redukcije reaktivne agresije. Poboľšane jezične sposobnosti *H. sapiensa* u odnosu na *H. neanderthalensis* omogućile su veće suzbijanje i kontrolu nad članom ranih društava lovaca-sakupljača koji je gladan moći. Putem proaktivne agresije (npr. smrtne kazne), lako dogovorene u skupini pomoću jezika, s vremenom je došlo do smanjivanja pojavnosti reaktivne agresije (102).

ASD također karakterizira odgođen početak menarhe (prve menstruacije) (103), te obrnuta lateralizacija moždanih hemisfera (možda jednim dijelom i zbog povišene koncentracije testosterona) s lošom interhemisferičnom povezanošću.

U jednoj fMRI (*functional magnetic resonance imaging*) studiji djece s ASD-om u dobi od dvije do tri godine, Redcay i sur. (104) su ustanovili obrazac odgovora moždane kore na snimljeni govor. Taj se obrazac aktivnosti značajno razlikovao kod djece s ASD-om u usporedbi s dvije skupine kontrola (jednu je činila kontrola sparena po kronološkoj dobi (*chronological age*, CA), druga po mentalnoj dobi (*mental age*, MA). U usporedbi s kontrolama usklađenim po MA, skupina djece s ASD-om pokazala je smanjenu aktivnost u većem broju područja mozga kao odgovor na govor. U usporedbi s kontrolama podudarnim po CA, skupina djece s ASD-om pokazala je odgođeni i devijantni obrazac odgovora mozga na govor koji su čuli, a koji je bio karakteriziran jačom aktivacijom čeonih područja desne hemisfere (u usporedbi s aktivacijom lijeve hemisfere u CA skupini).

Nije jasno zašto u autistične djece dolazi do obrnute lateralizacije. Postavlja se pitanje dolazi li u njih uopće do lateralizacije lingvističkih sposobnosti, ali na neki „pogrešan način” ili je to posljedica nekog još nepoznatog čimbenika koji sprječava da se ona uopće dogodi u lijevoj hemisferi (32).

Poremećena kortikalna sinkronizacija je značajna karakteristika neurofiziologije autizma koja je vidljiva već u ranim stadijima autizma.

Istraživanje koje su proveli Dinstein i sur. (105) pokazalo je da je sinkronizacija poremećena u spontanoj kortikalnoj aktivnosti djece s ASD-om. Djeca s autizmom imaju slabiju međuhemisfernu sinkronizaciju (tj. slabiju „funkcionalnu povezanost“ između dvije hemisfere) u jezičnim područjima, a pritom je snaga sinkronizacije pozitivno korelirala s verbalnom sposobnošću te bila u negativnoj korelaciji s težinom autizma.

Osim već spomenutih preklapajućih gena za sindromski ASD i stvaranje, migraciju i diferencijaciju stanica neuralnog grebena, Benítez-Burraco (85) je pokazao je da je izraženost brojnih gena-kandidata odgovornih za sindrom pripitomljavanja sisavaca značajno poremećena u krvi osoba s ASD-om. Skup tih različito eksprimiranih gena u pojedina s ASD-om sudjeluje u brojnim biološkim i molekularnim procesima važnim za patofiziologiju ASD-a. Jedan od tih procesa je metabolizam lipida, koji je također promijenjen u ASD-u (106). U krvi autističnih pojedina disregulirani su i brojni apoptotički putevi (107). Ti abnormalni apoptotički procesi u mozgu osoba s ASD-om mogli bi objasniti neke od prethodno opisanih patoloških nalaza u vezi s njegovom veličinom, oblikom i patološkim traktografskim nalazom, kao i neke aspekte kognitivnih sposobnosti i ponašanja (85).

Benítez-Burraco i sur. (8) su također pokazali da su geni uključeni u samodomeštkaciju čovjeka, a samim time i za procese usvajanja kognitivnih sposobnosti, posebice jezika, abnormalno eksprimirani u mozgu osoba s autizmom, što bi barem djelomice objasnilo lingvističke deficite govora i jezika u ASD-u.

8. Zaključak

Buduća istraživanja trebaju doprinijeti ne samo konačnom odgonetavanju dugogodišnje zagonetke koju krije sindrom pripitomljavanja, već, što je još i važnije – odgonetavanju uzroka poremećenog procesa domestikacije koji se manifestira kroz razne bolesti čovjeka u kojima je mehanizam nedovoljno poznat poput autizma kojim se bavi ovaj rad, ali i shizofrenije te Williams Beurenovog i 7dupASD sindroma.

Samo temeljito razumijevanje patofiziologije bolesti, poznavanje etiologije i biološke podloge autizma može dovesti do djelotvornog liječenja, prevencije i pouzdanih prognostičkih predviđanja. Heterogenost i multifaktorijalni mehanizmi koji su u podlozi autizma predstavljaju značajan izazov u postizanju tog cilja.

Zahvale

Zahvaljujem svojim roditeljima i sestri na ljubavi i podršci.

Zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Goranu Šimiću na pruženoj prilici i pomoći u pisanju ovoga rada.

Zahvaljujem i članovima stručnog Povjerenstva, prof. dr. sc. Draženu Begiću i prof. dr. sc. Mariju Vukšiću na uloženom vremenu i povratnim informacijama.

Zahvaljujem svim svojim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom studiranja.

Hvala, Niko.

Literatura

1. Šimić G. Uvod u neuroznanost emocija i osjećaja. Zagreb: Naklada Ljevak; 2020.
2. Wilkins AS, Wrangham RW, Fitch WT. The “Domestication Syndrome” in Mammals: A Unified Explanation Based on Neural Crest Cell Behavior and Genetics. *Genetics*. srpanj 2014.;197(3):795–808.
3. Sánchez-Villagra MR, Geiger M, Schneider RA. The taming of the neural crest: a developmental perspective on the origins of morphological covariation in domesticated mammals. *R Soc open sci*. lipanj 2016.;3(6):160107.
4. Shyamala K, Yanduri S, Girish HC, Murgod S. Neural crest: The fourth germ layer. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 01. svibanj 2015.;19(2):221.
5. Creuzet S, Schuler B, Couly G, Le Douarin NM. Reciprocal relationships between Fgf8 and neural crest cells in facial and forebrain development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 06. travanj 2004.;101(14):4843–7.
6. Šimić G, Vukić V, Kopic J, Krsnik Ž, Hof PR. Molecules, Mechanisms, and Disorders of Self-Domestication: Keys for Understanding Emotional and Social Communication from an Evolutionary Perspective. *Biomolecules*. 22. prosinac 2020.;11(1).
7. Theofanopoulou C, Gastaldon S, O’Rourke T, Samuels BD, Messner A, Martins PT, i ostali. Self-domestication in *Homo sapiens*: Insights from comparative genomics. Klymkowsky M, urednik. *PLoS ONE*. 18. listopad 2017.;12(10):e0185306.
8. Benítez-Burraco A, Lattanzi W, Murphy E. Language Impairments in ASD Resulting from a Failed Domestication of the Human Brain. *Front Neurosci* [Internet]. 29. kolovoz 2016. [citirano 27. svibanj 2020.];10. Dostupno na: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnins.2016.00373/abstract>
9. Benítez-Burraco A, Di Pietro L, Barba M, Lattanzi W. Schizophrenia and Human Self-Domestication: An Evolutionary Linguistics Approach. *Brain Behav Evol*. 2017.;89(3):162–84.
10. Niego A, Benítez-Burraco A. Williams Syndrome, Human Self-Domestication, and Language Evolution. *Front Psychol*. 18. ožujak 2019.;10:521.
11. Eugen Bleuler’s Concepts of Psychopathology - Roland Kuhn, Charles H. Cahn, 2004 [Internet]. [citirano 03. srpanj 2021.]. Dostupno na: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0957154X04044603?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
12. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism Spectrum Disorder - A Complex Genetic Disorder. *Folia Med (Plovdiv)*. ožujak 2015.;57(1):19–28.
13. Nacionalni okvir za probir i dijagnostiku poremećaja iz spektra autizma u djece dobi 0-7 godina u RH [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.unicef.org/croatia/izvjesca/nacionalni-okvir-za-probir-i-dijagnostiku-poremećaja-iz-spektra-autizma-u-djece-dobi-0-7>

14. Ceganec M, Šimleša S, Stošić J. Rana dijagnostika poremećaja iz autističnog spektra - Teorija, istraživanja i praksa. *Klinička psihologija*. 21. prosinac 2015.;8(2):203–24.
15. Diagnostic Criteria for Autism Spectrum Disorder in the DSM-5 | Center for Autism Research [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.carautismroadmap.org/diagnostic-criteria-for-autism-spectrum-disorder-in-the-dsm5/>
16. CDC. Data and Statistics on Autism Spectrum Disorder | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citirano 22. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
17. Maenner MJ. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2020. [citirano 22. kolovoz 2021.];69. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/ss/ss6904a1.htm>
18. Autism spectrum disorders [Internet]. [citirano 06. srpanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
19. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*. 27. lipanj 2001.;285(24):3093–9.
20. Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci*. rujanj 2012.;14(3):281–92.
21. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114757/>
22. Autism spectrum disorder: Neuropathology and animal models [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693718/>
23. Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet*. 08. ožujak 2014.;383(9920):896–910.
24. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci*. kolovoz 2017.;38(8):1353–61.
25. Gegelashvili M. AUTISM AND DEPRESSION (REVIEW). *Georgian Med News*. kolovoz 2019.;(292–293):54–6.
26. Hollocks MJ, Lerh JW, Magiati I, Meiser-Stedman R, Brugha TS. Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. ožujak 2019.;49(4):559–72.
27. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, i ostali. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. lipanj 2017.;19(6):34.
28. Malhi P, Sankhyan N. Intentional Self Harm in Children with Autism. *Indian J Pediatr*. veljača 2021.;88(2):158–60.
29. Dyer C. Lancet retracts Wakefield’s MMR paper. *BMJ*. 02. veljača 2010.;340:c696.

30. Maisonneuve H, Floret D. [Wakefield's affair: 12 years of uncertainty whereas no link between autism and MMR vaccine has been proved]. *Presse Med.* rujan 2012.;41(9 Pt 1):827–34.
31. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine.* 17. lipanj 2014.;32(29):3623–9.
32. Polšek D, Jagatic T, Ceganec M, Hof P, Šimić G. Recent developments in neuropathology of autism spectrum disorders. *Translational Neuroscience [Internet].* 01. siječanj 2011. [citirano 27. svibanj 2020.];2(3). Dostupno na: <http://www.degruyter.com/view/j/tnsci.2011.2.issue-3/s13380-011-0024-3/s13380-011-0024-3.xml>
33. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Andersson L, Gillberg IC, Jakobsson G, i ostali. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry.* svibanj 1989.;30(3):405–16.
34. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, i ostali. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med.* siječanj 1995.;25(1):63–77.
35. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry.* veljača 1997.;154(2):185–90.
36. Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, i ostali. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* svibanj 2003.;34(1):27–9.
37. Durand CM, Perroy J, Loll F, Perrais D, Fagni L, Bourgeron T, i ostali. SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. *Mol Psychiatry.* siječanj 2012.;17(1):71–84.
38. Schmunk G, Gargus JJ. Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders. *Front Genet.* 05. studeni 2013.;4:222.
39. Giovedì S, Corradi A, Fassio A, Benfenati F. Involvement of Synaptic Genes in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders: The Case of Synapsins. *Front Pediatr.* 04. rujan 2014.;2:94.
40. Stessman HAF, Xiong B, Coe BP, Wang T, Hoekzema K, Fenckova M, i ostali. Targeted sequencing identifies 91 neurodevelopmental disorder risk genes with autism and developmental disability biases. *Nat Genet.* travanj 2017.;49(4):515–26.
41. Moessner R, Marshall CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, i ostali. Contribution of SHANK3 Mutations to Autism Spectrum Disorder. *Am J Hum Genet.* prosinac 2007.;81(6):1289–97.
42. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, i ostali. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol.* ožujak 2003.;28(3):205–11.

43. Samaco RC, Hogart A, LaSalle JM. Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. *Hum Mol Genet.* 15. veljača 2005.;14(4):483–92.
44. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, i ostali. Synaptic, transcriptional, and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 13. studeni 2014.;515(7526):209–15.
45. Tran SS, Jun H-I, Bahn JH, Azghadi A, Ramaswami G, Van Nostrand EL, i ostali. Widespread RNA editing dysregulation in brains from autistic individuals. *Nat Neurosci.* siječanj 2019.;22(1):25–36.
46. The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment | *Nature Communications* [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/ncomms7404>
47. Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic Mutation, Genomic Variation, and Neurological Disease. *Science.* 05. srpanj 2013.;341(6141):1237758.
48. Ronemus M, lossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet.* veljača 2014.;15(2):133–41.
49. Freed D, Pevsner J. The Contribution of Mosaic Variants to Autism Spectrum Disorder. *PLoS Genet.* 15. rujan 2016.;12(9):e1006245.
50. Lim ET, Uddin M, De Rubeis S, Chan Y, Kamumbu AS, Zhang X, i ostali. Rates, Distribution, and Implications of Post-zygotic Mosaic Mutations in Autism Spectrum Disorder. *Nat Neurosci.* rujan 2017.;20(9):1217–24.
51. Rasia-Filho AA, Londero RG, Achaval M. Functional activities of the amygdala: an overview. *J Psychiatry Neurosci.* siječanj 2000.;25(1):14–23.
52. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, i ostali. Structural Variation of Chromosomes in Autism Spectrum Disorder. *Am J Hum Genet.* 08. veljača 2008.;82(2):477–88.
53. Thapar A, Cooper M. Copy Number Variation: What Is It and What Has It Told Us About Child Psychiatric Disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* kolovoz 2013.;52(8):772–4.
54. Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, i ostali. Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Autism. *Science.* 20. travanj 2007.;316(5823):445–9.
55. Bacchelli E, Cameli C, Viggiano M, Iglizzi R, Mancini A, Tancredi R, i ostali. An integrated analysis of rare CNV and exome variation in Autism Spectrum Disorder using the Infinium PsychArray. *Sci Rep.* 21. veljača 2020.;10(1):3198.
56. Geschwind DH. Genetics of Autism Spectrum Disorders. *Trends Cogn Sci.* rujan 2011.;15(9):409–16.
57. Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710438/?fbclid=IwAR1NJU4bfE_r2iBcmL2hHTNa6EEvQLAmUQCqNIP-NKcgWtI11bA-S0NZv2U

58. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 15. listopad 2006.;15 Spec No 2:R138-150.
59. Kroatish_Hrvatski (Rettov sindrom) .pdf [Internet]. [citirano 25. kolovoz 2021.]. Dostupno na: [https://www.rett.de/upload/de/Kroatish_Hrvatski%20\(Rettov%20sindrom\)%20.pdf](https://www.rett.de/upload/de/Kroatish_Hrvatski%20(Rettov%20sindrom)%20.pdf)
60. Identification of a distinct developmental and behavioral profile in children with Dup15q syndrome [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858912/>
61. The Comorbidity of Autism with the Genomic Disorders of Chromosome 15q11.2-q13 [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2884398/>
62. 'Puppet' Children A Report on Three Cases - Angelman - 1965 - *Developmental Medicine & Child Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.1965.tb07844.x>
63. Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM. Angelman Syndrome. *Neurotherapeutics.* srpanj 2015.;12(3):641–50.
64. Passarge E. *Color Atlas of Genetics* [Internet]. 3rd ed., rev.updated. Thieme; 2007 [citirano 18. kolovoz 2021.]. (Flexibook). Dostupno na: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=932fffe34e0f64186471b93f1278294a>
65. Prader-Willi Syndrome - *Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update* [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040524/>
66. Anderson GM, Horne WC, Chatterjee D, Cohen DJ. The hyperserotonemia of autism. *Ann N Y Acad Sci.* 1990.;600:331–40; discussion 341-342.
67. Kolevzon A, Lim T, Schmeidler J, Martello T, Cook EH, Silverman JM. Self-injury in autism spectrum disorder: an effect of serotonin transporter gene promoter variants. *Psychiatry Res.* 30. prosinac 2014.;220(3):987–90.
68. Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hörtnagl H, Voits M, Fink H, i ostali. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science.* 03. siječanj 2003.;299(5603):76.
69. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, Redcay E, Buckwalter JA, Kennedy DP, i ostali. Mapping early brain development in autism. *Neuron.* 25. listopad 2007.;56(2):399–413.
70. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage.* kolovoz 2002.;16(4):1038–51.
71. Miles JH, Hadden LL, Takahashi TN, Hillman RE. Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet.* 11. prosinac 2000.;95(4):339–50.

72. Sacco R, Militerni R, Frolli A, Bravaccio C, Gritti A, Elia M, i ostali. Clinical, morphological, and biochemical correlates of head circumference in autism. *Biol Psychiatry*. 01. studeni 2007.;62(9):1038–47.
73. Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 12. veljača 2002.;58(3):428–32.
74. Kleinhans NM, Richards T, Johnson LC, Weaver KE, Greenson J, Dawson G, i ostali. fMRI evidence of neural abnormalities in the subcortical face processing system in ASD. *Neuroimage*. 01. siječanj 2011.;54(1):697–704.
75. Pierce K, Redcay E. Fusiform function in children with an ASD is a matter of “who”. *Biol Psychiatry*. 01. listopad 2008.;64(7):552–60.
76. Bush null, Luu null, Posner null. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. lipanj 2000.;4(6):215–22.
77. Kennedy DP, Courchesne E. Functional abnormalities of the default network during self- and other-reflection in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. lipanj 2008.;3(2):177–90.
78. Agam Y, Joseph RM, Barton JJS, Manoach DS. Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*. 01. kolovoz 2010.;52(1):336–47.
79. Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry*. 01. kolovoz 2007.;62(3):198–206.
80. Simms ML, Kemper TL, Timbie CM, Bauman ML, Blatt GJ. The anterior cingulate cortex in autism: heterogeneity of qualitative and quantitative cytoarchitectonic features suggests possible subgroups. *Acta Neuropathol*. studeni 2009.;118(5):673–84.
81. Noriuchi M, Kikuchi Y, Yoshiura T, Kira R, Shigeto H, Hara T, i ostali. Altered white matter fractional anisotropy and social impairment in children with autism spectrum disorder. *Brain Res*. 29. studeni 2010.;1362:141–9.
82. A neuronal morphologic type unique to humans and great apes [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21853/>
83. The von Economo neurons in frontoinsular and anterior cingulate cortex in great apes and humans - PubMed [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20512377/>
84. Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. ožujak 2008.;31(3):137–45.
85. Benítez-Burraco A. Genes Positively Selected in Domesticated Mammals Are Significantly Dysregulated in the Blood of Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Mol Syndromol*. siječanj 2020.;10(6):306–12.
86. Thomas J, Kirby S. Self domestication and the evolution of language. *Biol Philos*. 2018.;33(1):9.

87. Toro R, Konyukh M, Delorme R, Leblond C, Chaste P, Fauchereau F, i ostali. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. *Trends Genet.* kolovoz 2010.;26(8):363–72.
88. Ruparelia K, Manji K, Abubakar A, Newton CR. Investigating the Evidence of Behavioral, Cognitive, and Psychiatric Endophenotypes in Autism: A Systematic Review. *Canitano R, urednik. Autism Research and Treatment.* 05. srpanj 2017.;2017:6346912.
89. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry.* travanj 2003.;160(4):636–45.
90. Aldridge K, George ID, Cole KK, Austin JR, Takahashi TN, Duan Y, i ostali. Facial phenotypes in subgroups of prepubertal boys with autism spectrum disorders are correlated with clinical phenotypes. *Mol Autism.* 14. listopad 2011.;2:15.
91. Rodier PM. Minor Malformations and Physical Measurements in Autism: Data From Nova Scotia. :7.
92. Spratt EG, Nicholas JS, Brady KT, Carpenter LA, Hatcher CR, Meekins KA, i ostali. Enhanced Cortisol Response to Stress in Children in Autism. *J Autism Dev Disord.* siječanj 2012.;42(1):75–81.
93. Hamza RT, Hewedi DH, Ismail MA. Basal and Adrenocorticotrophic Hormone Stimulated Plasma Cortisol Levels Among Egyptian Autistic Children: Relation to Disease Severity. *Ital J Pediatr.* 30. listopad 2010.;36:71.
94. A Review of Rhythm and Responsiveness of Cortisol in Individuals with Autism Spectrum Disorders [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165710/>
95. Hyperandrogenemia in male autistic children and adolescents: relation to disease severity - PubMed [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23612632/>
96. van Daalen E, Swinkels SHN, Dietz C, van Engeland H, Buitelaar JK. Body length and head growth in the first year of life in autism. *Pediatr Neurol.* studeni 2007.;37(5):324–30.
97. Mikita N, Hollocks MJ, Papadopoulos AS, Aslani A, Harrison S, Leibenluft E, i ostali. Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. *J Child Psychol Psychiatry.* listopad 2015.;56(10):1118–26.
98. Aggressive Behavior Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence and Correlates in a Large Clinical Sample [Internet]. [citirano 18. kolovoz 2021.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160737/>
99. Farmer C, Butter E, Mazurek MO, Cowan C, Lainhart J, Cook EH, i ostali. Aggression in children with autism spectrum disorders and a clinic-referred comparison group. *Autism.* travanj 2015.;19(3):281–91.
100. Wrangham RW. Two types of aggression in human evolution. *PNAS.* 09. siječanj 2018.;115(2):245–53.

101. Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, Mulc D, Španić E, Šagud M, i ostali. Understanding Emotions: Origins and Roles of the Amygdala. *Biomolecules*. 31. svibanj 2021.;11(6).
102. Wrangham RW. Hypotheses for the Evolution of Reduced Reactive Aggression in the Context of Human Self-Domestication. *Frontiers in Psychology*. 2019.;10:1914.
103. Hergüner A, Hergüner S. Association between age at menarche and autistic traits in Turkish university students. *Am J Hum Biol*. veljača 2016.;28(1):44–7.
104. Redcay E, Courchesne E. Deviant fMRI patterns of brain activity to speech in 2–3 year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 01. listopad 2008.;64(7):589–98.
105. DinSTEIN I, Pierce K, EYLER L, Solso S, Malach R, Behrmann M, i ostali. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*. 23. lipanj 2011.;70(6):1218–25.
106. El-Ansary A, Chirumbolo S, Bhat RS, Dadar M, Ibrahim EM, Bjørklund G. The Role of Lipidomics in Autism Spectrum Disorder. *Mol Diagn Ther*. veljača 2020.;24(1):31–48.
107. Eftekharian MM, Komaki A, Oskooie VK, Namvar A, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Assessment of Apoptosis Pathway in Peripheral Blood of Autistic Patients. *J Mol Neurosci*. prosinac 2019.;69(4):588–96.

Životopis

Rođena sam 30. travnja 1994. u Zagrebu. Osnovnu školu Vrbani završila sam 2009. godine, a potom upisala 5. gimnaziju u Zagrebu. 2013. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Od stranih jezika aktivno koristim engleski jezik, a služim se i talijanskim jezikom.