



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΟΝ ΑΥΤΙΣΜΟ

Τομάρας Ανάργυρος

Πάτρα, 2019

Επιβλέπων Καθηγητής: Ρήγας Παύλος

ΓΕΝΙΚΑ

- Αυτισμός: η έμφυτη ανικανότητα δημιουργίας φυσιολογικής, βιολογικά καθορισμένης, συναισθηματικής επαφή με άλλα άτομα (Leo Kanner, 1943)
- Μετονομασία σε Autism Spectrum Disorder (ASD) και διεύρυνση των διαταραχών που εμπεριέχονται σε αυτό
- Μη γνωστά αίτια με ενδείξεις συσχέτισης με: α) ηλικία γονέων, β) γενετική, γ) επιγενετική, δ) περιβάλλον
- Υπόθεση διαταραχής της φυσιολογίας όλου του σώματος (μικροβίωμα, μεταβολισμός και γαστρεντερικό σύστημα) και όχι μόνο του εγκεφάλου



ΓΕΝΙΚΑ

- Ενδείξεις που περιπλέκουν την ασθένεια:
 - α) ποσοστά πασχόντων ανδρών/γυναικών 4/1,
 - β) μόνο το 10-20% σχετίζεται με γνωστούς γενετικούς παράγοντες,
 - γ) δεν πάσχουν πάντα και τα 2 ομοζυγωτικά δίδυμα
 - δ) παγκόσμια εξάπλωση και αύξηση πασχόντων (ίσως λόγω καλύτερων μέσων διάγνωσης)
- Στο review αυτό έγιναν: αξιολόγηση μεταβολομικών αποτελεσμάτων από βάσεις δεδομένων (PubMed, EMBASE 12/2015) για εντοπισμό μεταβολιτών – δεικτών και μεταβολικών μονοπατιών, με έμφαση στο μικροβίωμα



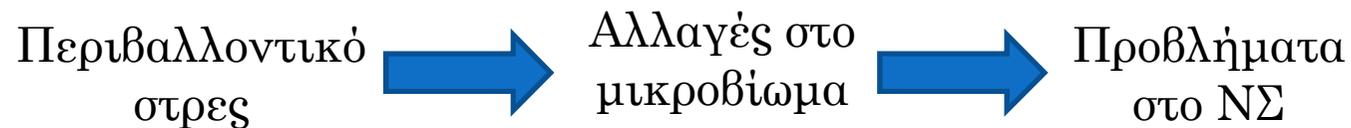
ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ ΤΩΝ ASDs

- Οι γενετικοί πολυμορφισμοί προσδίδουν ρίσκο ανάπτυξης αυτισμού πάνω από 50%, με πληθώρα γονιδίων να μπορούν αν δώσουν δυνητικά τέτοιο φαινότυπο
- Ταυτοποιημένες γενετικές αιτίες για δημιουργία αυτισμού:
 - α) χρωσωμικές ανωμαλίες (περίπου 5%)
 - β) ελλείψεις και διπλασιασμοί (10-20%)
 - γ) μονογονιδιακές διαταραχές (περίπου 5%)Το υπόλοιπο ποσοστό αποτελούν μη ταυτοποιημένες αιτίες όπως επιγενετικές τροποποιήσεις, πολυγονιδιακές διαταραχές και αλληλεπιδράσεις γονιδίου – περιβάλλοντος



ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Συσχέτιση έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες με την νευρολογική ανάπτυξη (κυτταρική διαφοροποίηση, συναπτογένεση, μύελωση αξόνων) και την πρόκληση γενετικών τροποποιήσεων (μεθυλίωση DNA, ακετυλίωση και φωσφοριλίωση ιστονών)
- Τα αποτελέσματα του περιβαλλοντικού στρες μπορεί να οφείλεται σε αλλαγές στο μικροβίωμα και στους μεταβολίτες που παράγει



ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Ενδεικτική παράγοντες:
 - α) προγεννητική έκθεση σε τοξίνες,
 - β) βαρέα μέταλλα,
 - γ) νευροτοξικά χημικά,
 - δ) φυτοφάρμακα,
 - ε) φάρμακα (βαλπροϊκό οξύ για επιληψίες),
 - στ) προγεννητικές ελλείψεις θρεπτικών (βιτ. C κ' D),
 - ζ) προβλήματα στην μητέρα (ικές μολύνσεις, διαβήτης, υπερθυρεοειδισμός, υψηλά επίπεδα οιστρογόνων)
 - η) προβλήματα κατά τη γέννηση (τραυματισμοί, πνιγμός με ομφάλιο λώρο κλπ)



ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

- Νεύρο-εντερικός άξονας: οι άμεσες λειτουργικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ εγκεφάλου και γαστρεντερικού
- Επιρροή ψυχολογικού στρες στην μικροχλωρίδα
- Διατάραξη της μικροχλωρίδας προκαλεί προβλήματα στη κοινωνική συμπεριφορά και στην ανάπτυξη του εγκεφάλου
- Στείρος πεπτικός σωλήνας πριν τη γέννηση, επικοισμός του μετά τη γέννηση
- Σε ASD, μειωμένη ποικιλία μικροοργανισμών με λιγότερες αλληλεπιδράσεις, και μεγαλύτερη ευπάθεια σε μολύνσεις
- Υπόθεση δράσεις μεταβολιτών ως νευροδιαβιαστές



ΒΙΟΔΕΪΚΤΕΣ

- Άμεση σχέση μεταξύ ASDs και δυσλειτουργίας ντοπαμινεργικών κέντρων
- Μείωση GABA υποδοχέων και ενζύμων σε ASDs, αυξημένα επίπεδα GABA στο πλάσμα
- Αυξημένες κυτταροκίνες TNF- α , γ -IFN, IL-6, IL-8, IL-12 στον εγκέφαλο, στο CSF και στο αίμα



ΜΕΤΑΒΟΛΟΜΙΚΗ

- Η ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση του συνόλου των μεταβολιτών σε ένα βιολογικό σύστημα
- Αποτέλεσμα της η εύρεση της σύγχρονης κατάστασης του συστήματος και όχι μελλοντικής
- Μεταβολικό προφίλ (αποτύπωμα): το ποιοτικό και ποσοτικό σύνολο των μεταβολιτών ενός συστήματος σε συγκεκριμένο χρόνο και κατάσταση
- Στόχος είναι ο εντοπισμός διαφορών μεταξύ 2 καταστάσεων, και κατ' επέκταση των μορίων/μονοπατιών που συμμετέχουν στην αλλαγή της φυσιολογίας



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ

- Οι μεταβολίτες του εντερικού μικροβιώματος συμμετέχουν στην πρόκληση του φαινοτύπου (διατάραξη μεταβολικών μονοπατιών και ανοσοποιητικού του ατόμου)
- Πειράματα με χορήγηση τέτοιων μεταβολιτών σε ποντίκια
- 5 κατηγορίες διαταραχών:
 - α) συμμεταβολίτες θηλαστικών/μικροβίων
 - β) μεταβολισμός νικοτινικού οξέος
 - γ) μιτοχονδριακή δυσλειτουργία
 - δ) αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί
 - ε) μεταβολισμός αμινοξέων



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΣΥΜΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ ΘΗΛΑΣΤΙΚΩΝ/ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ

- Υψηλά επίπεδα *Ταρταρικού οξέως* στα ούρα
- Αποβολή *D-mannitol* στα ούρα: άπεπτη, διαπέραση βλεννογόνου μεμβράνης εντέρου (υπόθεση διαρρηκτικού συνδρόμου του εντέρου στον αυτισμό)
- Αλλαγές στα επίπεδα αρωματικών ενώσεων (*PAG, hippurate*) σε πρώιμα στάδια αυτισμού και διαταραχή από αντιβιοτικά
- Μείωση επιπέδων *P-hydroxyphenyllactate* στο πλάσμα



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΝΙΚΟΤΙΝΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ

Αλλιώς *Βιταμίνη Β3*

- Αυξημένη συγκέντρωση μεταβολιτών του μονοπατιού στα ούρα -> υποδηλώνει διαταραχή του μονοπατιού
- Στο μονοπάτι συμμετέχουν *τριπτοφάνη, σερετονίνη, μελατονίνη* (αντιοξειδωτική δράση)
- Αυξημένη ανάγκη μεθυλίωσης *νικοτινικού* σε αντιδιαστολή με την μέγιστη ικανότητα μεθυλίωσης του συστήματος, προκαλώντας συνολικά ευαισθησία σε οξειδωτικό στρες



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

- 5% των περιπτώσεων, με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά από τον υπόλοιπο πληθυσμό
- Παραλλαγές στον κύκλο του Krebs
- Αύξηση στο *βουτανοδικό οξύ* λόγω απορύθμισης του κύκλου, με μείωση παραγωγής ενέργειας
- Αυξημένα επίπεδα *cis-ακοτινικού οξέως*
- Αυξημένο *κιτρικό οξύ* στα ούρα (σε 4 διαφορετικές μελέτες) λόγω αμινοξικής έλλειψης ή πρωτεϊνικής δυσλειτουργίας. Περιέργως, τα επίπεδα στο αίμα ήταν χαμηλά



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

- Αυξημένα επίπεδα *L-θρεονικού οξέως* στα ούρα. Αποτελεί έμμεσα δείκτη οξειδωτικού στρες
- Μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών στα ούρα ως ένδειξη ύπαρξης οξειδωτικού στρες
- Αυξημένη αποβολή *Ταυρίνης* (δράση έναντι ενεργών ριζών)



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

- Διφορούμενα αποτελέσματα στην βιβλιογραφία λόγω ανομοιογένειας δείγματος και πειραματικών περιορισμών
- Στα ASDs, οι συγκεντρώσεις των αμινοξέων εξαρτώνται από:
 - α) ηλικία,
 - β) φύλο,
 - γ) στάδιο ανάπτυξης,
 - δ) σοβαρότητα συμπτωμάτων,
 - ε) συνοδές ψυχικές διαταραχές,
 - στ) σύνδρομο Down,
 - ζ) σύνδρομο εύθραυστου X,
 - η) διατροφικές συνήθειες



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ - ΤΥΡΟΣΙΝΗ

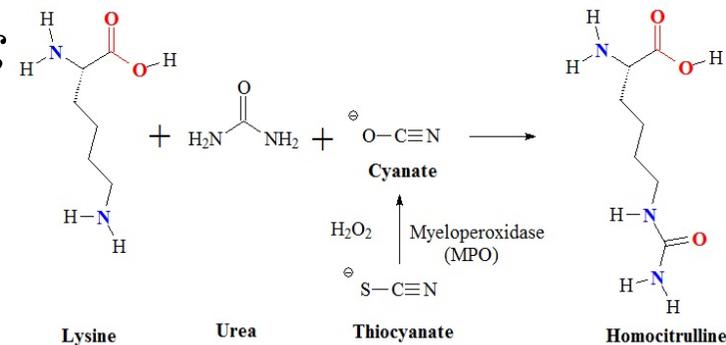
- Η *Τυροσίνη* αποτελεί ένα από τα 20 βασικά αμινοξέα και συντίθεται από *Φαινυλαλανίνη* (υδροξυλάση Φαινυλαλανίνης)
- Διαταραχές του μεταβολικού της μονοπατιού συνδέονται με ψυχικές διαταραχές
- Πρόκληση φαινυλκαιτονουρίας σε ανεπάρκεια υδροξυλάσης
- Αυξημένη στα ούρα αυτιστικών παιδιών για αδιευκρίνιστους λόγους (ίσως λόγω διατροφής)
- Η παθογένεια του αυτισμού μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων στο μικροβίωμα

• https://www.kegg.jp/kegg-bin/highlight_pathway?scale=1.0&map=map00350&keyword=tyrosin



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ ΑΥΤΙΣΜΟΥ: ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ - HOMOCITRULLINE

- Μειωμένη στο αίμα αυτιστικών, με πολύ υψηλούς στατιστικούς δείκτες -> αποτελεί νέο βιοδείκτη της ασθένειας
- Ενδείξεις διαταραχής μεταβολισμού της στον εγκέφαλο
- Παρατηρείται και σε ασθένειες με διαταραχές του κύκλου της ουρίας
- Σχέση με μεταβολισμό *αργινίνης* και *ορνιθίνης*



ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ ΔΙΚΤΥΩΝ

- Οι παραπάνω μελέτες γίνονται με στατιστική συσχέτιση ομικών αναλύσεων και δημιουργία δικτύων
- Τα δίκτυα είναι η διαγραμματική απεικόνιση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ μεταβολιτών, ενζύμων και ρυθμιστικών μορίων
- Οι αναλύσεις γίνονται συνήθως με χρήση GC-MS
- Κύρια πηγή Human Metabolome Database (HMDB)



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- <http://www.hmdb.ca>
- <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>

**Metabolomics of autism spectrum disorders:
early insights regarding mammalian-microbial
cometabolites**

Michele Mussap, Antonio Noto & Vassilios Fanos



Σας ευχαριστώ πολύ για την
προσοχή και την υπομονή σας!

