

mTORopathy در اختلالات ژنتیکی انسان: اختلالات اوتیسم

سحر فنودی^۱

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

سحر فنودی: dr.fanoudi@gmail.com

چکیده

هدف: اختلال طیف اوتیسم (ASD) به عنوان گروه متنوعی از اختلالات رشد با منشأ عصبی تعریف می شود که با فقدان مهارت های تعامل اجتماعی، مشکل در برقراری ارتباط، علایق یا رفتارهای محدود و تکراری مشخص می شود که از بدو تولد شروع می شود و در طول بزرگسالی ادامه دارد که منجر به ناتوانی های پایدار در طول عمر می شود. چندین مورد از اختلالات طیف اوتیسم با جهش هایی در جایگاه های ژنتیکی شناخته شده اند که شواهدی از درگیری mTOR و اتوفاژی در آن ها وجود دارد از جمله سندرم رت، نوروفیبروماتوز ۱ و سندرم X شکننده.

۱. سندرم رت

سندرم رت یک اختلال عصبی ناشی از جهش در ژن MECP2 است که یک ژن مرتبط با X بوده و منجر به انسفالوپاتی مرگبار نوزادان پسر می شود. Ricciardi و همکاران با این فرض که ایراد در سنتز پروتئین عصبی در اختلالات طیف اوتیسم نقش دارد، مسیر AKT/mTOR را در مدل موشی سندرم رت بررسی کردند. ایمونوهیستوشیمی کاهش پروتئین ریبوزومی S6 را در موش های جهش یافته Mecp2 در ۸ هفته نشان داد. بررسی دقیق تر در حین رشد در مناطق مختلف مغز، کاهش سنتز پروتئین را نشان داد که به سیگنال دهی غیرنرمال Akt/mTOR نسبت داده می شود. وسترن بلات p70-S6K نشان داد که فسفوریلاسیون سیگنال دهی mTOR و هم چنین Akt را در مغز سرکوب می کند.

۲. نوروفیبروماتوز تیپ ۱

نوروفیبروماتوز نوع ۱ یک اختلال اتوزومال غالب است که توسط جهش در ژن نوروفیبرومین واقع در کروموزوم 17q11.2 اتفاق می افتد. اختلال ذهنی در NF1 با نقص مهارت های اجتماعی، عاطفی و رشد که در اختلالات طیف اوتیسم نیز دیده می شود، همراه است. محققین تأیید کردند که راپامایسین می تواند تجمع پروتئین ریبوزومی S6 را در داخل بدن به حالت عادی برگرداند و تکثیر طبیعی آستروسیت ها را تقویت کند، که نشان می دهد راپالوگ ها برای درمان نوروفیبروماتوز نیاز به بررسی بیشتر دارند.

۳. سندرم X شکننده

سندرم X شکننده از عوامل ارثی اوتیسم است. از دست دادن عملکرد FMR1 (کم توانی ذهنی X شکننده-۱) سبب فعال شدن PI3K شده که در نتیجه mTOR فعال می شود. یافته های محققان سبب توجه به مسیرهای سیگنالینگ گلوتامات، GABA و/یا mTOR به عنوان اهداف درمانی شده است. با رسیدن شیوع ASDs به ۱ در ۶۸ کودک (۱ در ۴۲ پسر و ۱ در ۱۸۹ دختر)، دانشمندان به بررسی مسیرهای مولکولی و دخالت سیگنال دهی mTOR و اتوفاژی در اوتیسم پرداخته اند.

۴. توپروس اسکروزیس

توپروس اسکروزیس یک اختلال عصبی است که یکی از سه نوع تومور خوش خیم مغزی مرتبط با TSC را تشکیل می دهند. تظاهرات بالینی اصلی توپروس اسکروزیس شامل آنژیوفیبروم های صورت، لکه های هیپوملانتوتیک، هامارتوم های ندولار شبکه، رابدومیوم قلبی، لنفانژیومیوماتوز، کیست های استخوانی و پلی میولیوم کلیوی باشد. ۲۰ تا ۶۰ درصد موارد TSC با اختلالات طیف اوتیسم مرتبط است که ۴-۱ درصد موارد اوتیسم را تشکیل می دهد. شایع ترین تظاهر سیستم عصبی مرکزی صرع است که در حدود ۸۰ درصد از بیماران TSC رخ می دهد. نانگ و دیگران از یک مدل حیوانی (موش) اوتیسم برای مطالعه mTOR استفاده کردند. در این مطالعه mTOR بیش از حد فعال شده بود و راپامایسین رفتار مشابه اختلالات طیف اوتیسم را اصلاح کرد.

واژه های کلیدی: اختلال طیف اوتیسم (ASD)، سیگنال دهی mTOR



mTORopathy in Human Genetic disorders: Heritable Autism Spectrum Disorders

Sahar Fanoudi^{1*}

1- Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Neyshabour University of Medical Sciences, Neyshabour, Iran

Sahar Fanoudi: dr.fanoudi@gmail.com

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is defined as a diverse group of pervasive developmental disorders (PDDs) of neurodevelopmental origin characterized by the lack of social interaction skills, difficulty in communication, restricted and repetitive interests or behaviors that show an early onset in childhood, starting at birth, and remain throughout adulthood resulting in lifetime persisting disabilities. Several ASDs with causal mutations in known genetic loci have evidence of mTOR and autophagy involvement including Rett syndrome, neurofibromatosis 1, and fragile X syndrome.

1. Rett Syndrome

Rett syndrome is a neurological impairment caused by mutation in the gene methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2). MECP2 is an X-linked gene that results in lethal neonatal encephalopathy in males, but not in females who mature to develop Rett syndrome. Hypothesizing that aberrations in neuronal protein synthesis contribute to ASD, Ricciardi et al. investigated the AKT/mTOR pathway in a Rett syndrome murine model. Immunohistochemistry showed a reduction of ribosomal protein S6 in Mecp2 mutant mice at 8 weeks. Closer examination during development in various brain regions revealed a decrease in protein synthesis, attributed to aberrant Akt/mTOR signaling. Western blot analysis of the p70-S6K revealed that phosphorylation suppressed mTOR signaling as well as Akt in the brain.

2. Neurofibromatosis Type 1

Neurofibromatosis type 1 is a commonly occurring autosomal dominant disorder by a mutation to the neurofibromin gene (NF1) located on chromosome 17q11.2. The intellectual impairment in NF1 is accompanied by social, emotional, and developmental deficits typical of ASD. The investigators confirmed that rapamycin could normalize ribosomal S6 aggregates in vivo and promote normal astrocyte proliferation, indicating that rapalogs should be further examined to treat neurofibromatosis.

3. Fragile X Syndrome

Fragile X syndrome is the leading cause of heritable autism. The loss of function of FMR1 (fragile X mental retardation-1) activates PI3K via PI3K enhancer resulting in mTOR activation. Research findings have sparked interest in utilizing glutamate, GABA, and/or mTOR signaling pathways as therapeutic targets. With the prevalence of ASDs reaching 1 in 68 children (1 in 42 boys and 1 in 189 girls) scientists will continue to explore the molecular complexities and involvement of mTOR signaling and autophagy in autism.

4. mTORopathy: Tuberous Sclerosis and Genetic Epilepsy

Tuberous sclerosis is a phakomatosis (or neurocutaneous disorder) named for the cortical tubers which constitute one of three types of TSC-associated benign brain tumors. The major clinical features of tuberous sclerosis can also include facial angiofibromas, non-traumatic ungula, hypomelanotic macules, shagreen patches, retinal nodular hamartomas or achromic patches, cardiac rhabdomyoma, lymphangiomyomatosis, renal angiomyolipoma, bone cysts, or hamartomatous rectal polyps. Twenty to sixty percent of TSC cases are associated with ASDs which accounts for 1-4% of autism cases, reduced intellectual quotient (30% very low), and psychiatric disorders. Epilepsy occurs in about 80% of TSC patients, the most common CNS manifestation, as well as infantile spasms 50%. Tang and others used an autistic mouse (TSC2 deficient, *Tsc2^{+/-}*) to study mTOR. In this mouse model, mTOR is constitutively overactivated and results in postnatal spine pruning defects.

Keyword: Autism spectrum disorder (ASD), mTOR signaling

