

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU PRIRODOSLOVNO- MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

Genska i epigenetska podloga autizma
Genetic and epigenetic foundation of autism
SEMINARSKI RAD

Iskra Paro
Preddiplomski studij biologije
Mentor: prof.dr.sc. Dubravka Hranilović
Zagreb, 2019.

SADRŽAJ:

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 3 |
| 2. Fiziološka podloga autizma..... | 4 |
| 2.1. Neuroanatomija..... | 4 |
| 2.2. Neurokemija..... | 5 |
| 3. Genska podloga..... | 6 |
| 3.1. Geni koji sudjeluju u formiranju sinapsi..... | 6 |
| 3.2. Geni koji sudjeluju u regulaciji pravilnog razvitka mozga..... | 7 |
| 3.3. Geni koji reguliraju ekspresiju rizičnih gena za autizam..... | 7 |
| 4. Epigenom autizma..... | 8 |
| 4.1. Promjene u metiliranosti DNA vezane za razvoj autizma..... | 8 |
| 4.2. Promjene u acetiliranosti histona vezane za autizam..... | 9 |
| 4.3. Promjene u remodeliranju nukleosoma vezane za autizam..... | 9 |
| 5. Zaključak..... | 10 |
| 6. Literatura..... | 10 |
| 7. Sažetak..... | 13 |
| 8. Summary..... | 14 |

1. UVOD

Spektar autističnih poremećaja obuhvaća poremećaje poput autizma, Rettovog sindroma, Aspergerovog sindroma, dezintegrativnog poremećaja u djetinjstvu i nespecifičnog pervazivnog poremećaja u djetinjstvu. Navedeni poremećaji pripadaju u pervazivne razvojne poremećaje, što upućuje na nepravilan razvoj živčanog sustava tijekom prenatalnog perioda. Ključni simptomi za dijagnosticiranje ovih poremećaja uključuju smanjeni kapacitet socijalnih interakcija i komunikacije te repetitivne i stereotipne interese, radnje i ponašanja. Očitovanje ovih simptoma počinje već u dojenačkoj dobi, a do treće godine se najčešće može postaviti dijagnoza. Važno je napomenuti da se, uz navedene, javljaju brojni popratni simptomi čija prevalencija i izraženost uvelike ovise o dobi i razvojnom stadiju pojedinca. Popratni simptomi uključuju mentalnu retardaciju, razvitak epilepsije ili opsesivno-kompulzivnog poremećaja, teškoće u razvoju govora i slično.

Na normalan razvoj i funkcije mozga djeluju genski i ne-genski faktori te početak i razvoj autizma ovise o njihovoj interakciji. Geni i genska uputa osnova su rasta i razvoja jednog organizma. Mutacijama na genskoj razini događaju se promjene u fiziologiji i morfologiji živih bića. Istraživanja na jednojajčanim blizancima utvrdila su da autizam ima snažnu genetičku, nasljednu komponentu te je 10 do 20% slučajeva autizma u ljudi uzrokovano samo genskim ili kromosomskim defektima ili abnormalnostima. Većina ostalih slučajeva rezultat je kombinacije genskih predispozicija za razvitak autizma i okolišnih, epigenetskih utjecaja što dodatno otežava istraživanja i shvaćanje patofiziologije samog poremećaja.

Većina osoba sa Rettovim sindromom u genomu ima mutaciju gena *MECP2* (eng. *methyl CpG binding protein 2*) što olakšava diferencijaciju od ostalih sindroma unutar spektra. Genska podloga razvitka ostalih poremećaja unutar spektra manje je poznata. Zbog povećane incidencije autizma u posljednjih 20 godina, on se sve više istražuje te se istraživanja gena čine obećavajućima za napredak u razumijevanju ovog sindroma. Dosad je identificirano više od 1000 gena koji su mogući rizični faktori i taj broj raste s novijim istraživanjima, no autizam je multifaktorijalni poremećaj za čiji razvitak je potrebna interakcija više gena te interakcija gena i okoliša.

2. FIZIOLOŠKA PODLOGA SIMPTOMA AUTIZMA

Patologija autizma je kompleksna i raznolika među pacijentima, što otežava proučavanje i napredak u liječenju i prevenciji ovog poremećaja. Kroz mnoga istraživanja identificirane su promjene u neuroanatomiji i neurokemiji koje se odražavaju kroz simptome autizma.

2.1 Neuroanatomske promjene

Kora velikog mozga (korteks) dio je prednjeg mozga i ključna je za iniciranje voljnih pokreta, interpretiranje dobivenih osjetnih informacija i za odvijanje kognitivnih procesa (Pinel, 2018). Korteks je dobro povezan sa svim ostalim strukturama živčanog sustava; subkortikalnim strukturama poput limbičkog sustava i s dijelovima moždanog debla. Veze između tih dijelova čine mnogo neuralnih krugova ključnih za funkcioniranje organizma. U nekih pojedinaca oboljelih od autizma zapažena je povećana količina sive tvari u kortikalnim i subkortikalnim strukturama što podupire zamijećen prekomjeran rast frontalne kore u infantilnoj dobi autističnih osoba. Daljnjim fokusiranjem na frontalni režanj i njegovu ulogu u autizmu, utvrđeno je da zbog povezanosti medijalnog prefrontalnog dijela korteksa s amigdalom i hipokampusom, u slučaju deficita u prefrontalnom korteksu, dolazi do disfunkcija u kogniciji, socijalnim i emocionalnim doživljavanjima i ponašanjima (Park, 2016).

Amigdala je dio limbičkog sustava i sudjeluje u kogniciji i emocijama. Obuhvaća 13 jezgara podijeljenih u 3 skupine. Bazolateralna skupina jezgara pokazala se od velike važnosti u patologiji autizma zbog svoje uloge u održavanju pogleda na zbivanja u okolini i procesuiranju lica. Osobe sa autizmom najčešće ne uzvraćaju pogled u socijalnim situacijama, djeca u infantilnoj dobi ne prate pogledom majku ili objekte koji su im pokazani i ne reagiraju jednako na lica poznatih ljudi kao potpuno zdrava djeca (Jones, 2013.). Amigdaloidne jezgre u osoba oboljelih od autizma su relativno veće, sačinjene od neurona s manjim somama te im je relativna gustoća neurona veća. (Park, 2016).

Nadalje, struktura limbičkog sustava od interesa u istraživanju autizma je n.a. (lat. *nucleus accumbens*). N.a. modulira iskustvo zadovoljstva i nagrade. Kod autističnih osoba ova jezgra, zajedno sa ostalim strukturama limbičkog sustava, aktivirana je tijekom očekivanja nagrade, ali pri proživljavanju iskustva, n.a. i ventralni striatum pokazuju manju aktivnost od normalne, što rezultira manjakom recipročnog socijalnog ponašanja. (Park, 2016).

Neki neuralni krugovi u osoba sa autističnim poremećajem su disfunkcionalni zbog manje aktivnosti i povezanosti neurona, što je posljedica poremećaja u razvoju mozga u intrauterinom

stadiju. Disfunkcija neuralnih krugova očitava se u poteškoćama socijalno-emocionalnog procesuiranja.

Mikrostruktura mozga u osoba sa autizmom pokazuje nepravilan omjer aksona s velikim i aksona s malim promjerom te nepravilnu organizaciju kortikalnih slojeva. (Park, 2016).

2.2. Neurokemijske promjene

Serotonin je monoaminski neurotransmiter koji sudjeluje i u proliferaciji, migraciji i diferencijaciji neurona, posebice vezan uz somatosenzorički sustav. Povišena razina serotonina u krvi može se izmjeriti kod 25% osoba s poremećajima iz autističnog spektra. Osim hiperserotonemije, kao rizični faktor za poticaj autizma poznati su i geni za serotoninske transportere (SERT). Oba faktora sudjeluju u modulaciji socijalnih i repetativnih ponašanja (Muller, 2015).

Oksitocin je neurohormon koji luči neurohipofiza. Sudjeluje u socijalnom ponašanju, posebice u stvaranju privrženosti, stereotipnim ponašanjima te ima ulogu u anksioznosti. Važan je u shvaćanju autizma upravo zbog podudaranja njegovih uloga s temeljnim simptomima autizma. U djece s autističnim poremećajem uočene su snižene razine oksitocina, ali u autističnih odraslih osoba je razina normalna ili nekad povišena, što ukazuje da oksitocin ima ulogu u doba razvoja mozga (Romano, 2016).

Poremećaji u lučenju oksitocina mogu se pojaviti zbog polimorfizama na genskim lokusima za sintezu oksitocina, ali je značajan i utjecaj oksitocina na GABA receptore (Tyzio, 2016).

Tijekom razvoja mozga u prenatalno doba, GABA-ergični interneuroni djeluju prvo ekscitacijski, a onda prelaze u svoju normalnu inhibitornu ulogu (Tyzio, 2016). Za ovaj prijelaz potreban im je oksitocin. GABA-ergični interneuroni luče relin, odgovoran za migraciju neurona, kortikogenezu i plastičnost sinapsi te luče GABA-u koja je inhibitorni neurotransmiter. GABA i neki epigenetski mehanizmi mogu regulirati lučenje relina, pa ako je majka izložena npr. valproatu, hipermetilirat će se DNA u GABA-ergičnim interneuronima i svi navedeni procesi se ne će odvijati pravilno, što doprinosi razvoju fiziološke podloge autizma (Milan, 2016).

3. GENSKA PODLOGA SIMPTOMA AUTIZMA

Genetički uzroci autizma obuhvaćaju i defektne gene i kromosomske anomalije. Pronađeno je da defektni geni mogu ometati sinaptogenezu ili pokretljivost aksona. (Park, 2016). Razni geni sudjeluju u formiranju, stabilizaciji i održavanju sinapsi te njihova disfunkcija može uzrokovati i ometanje neuralnih krugova, nepravilan rast mozga i abnormalnu sinaptičku i dendritičku morfologiju. Neki su rizični jer se mutacije nasljeđuju (Hallmayer, 2011), a kod nekih gena se pojavljuju *de novo*. Novim istraživanjima otkriva se sve više gena koji bi mogli pridonositi predispoziciji razvoja autizma u osobe no ipak postoje neki koji su tijekom godina primijećeni u mnogo slučajeva ili rijetko mutiraju, a snažno utječu na patofiziologiju autizma. Internetska stranica SFARI (The Simon Foundation, 2019.01.15., Gene scoring, *SFARI GENE*), sadrži popis od preko 1000 gena koji su kroz istraživanja bili povezani s autističnim poremećajem te su geni rangirani po količini dokaza za korelaciju između njih i autizma. Nadalje, istaknuto je 25 najrizičnijih gena koji svi mutiraju *de novo*, a u nadolazećem tekstu su opisani neki od njih.

3.1. Geni koji sudjeluju u formiranju sinapsi

Tijekom embrionalnog razvoja, u mozgu se odvija neurogeneza i stvara se više neurona nego što je potrebno. Oni periodički migriraju na mjesta na kojima trebaju biti i tamo stvaraju sinapse sa okolnim neuronima. Kritičan trenutak u razvoju je i sinaptičko obrezivanje, kada odumire višak neurona i smanjuje se broj sinapsi (Pinel, Biopsychology, 2018), što je potrebno za normalan razvoj mozga.

Jedan od identificiranih gena je *SHANK3* (eng. *SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*) koji se nalazi na 22. kromosomu. *SHANK3* kodira za protein koji ima ulogu u signalizaciji između neurona pri stvaranju sinapsi te će njegova disfunkcija dovesti do krivog i nestabilnog spajanja sinapsi. Utjecaj mutacije ovog gena izrazito je snažan, zabilježeni su čak i monogeniski oblici autizma (Moessner, 2007).

Gen *SYNGAP1* (eng. *synaptic Ras GTPase activating protein 1*) se nalazi na 6.kromosomu i kodira za protein SynGAP koji omogućava plastičnost i stabilnost sinapsama (Rumbaugh, 2006). Plastičnost je svojstvo izrazito bitno za učenje i pamćenje, ali i za općenito prilagođavanje mozga i neuralnih krugova zbog utjecaja iskustva. Štoviše, efekt ekspresije mutiranih *SYNGAP1* gena mogao bi objasniti neke bihevioralne anomalije autističnih pacijenata (Muhia, 2010).

Mutacije ovih gena očituju se kao nakupljanja previše ponavljajućih sekvenci, a takve

mutacije često su uzrok ne samo nepravilnosti u stvaranju i održavanju sinapsi već utječu i na pokretljivost aksona i neurogenezu. Osim navedenih, u ovu skupinu pripadaju i geni *FOXP1* (eng. *synaptic Ras GTPase activating protein 1*) i *UBE3A* (eng. *ubiquitin protein ligase E3A*), koji su oba rizični faktori autizma (Chaste, 2012).

3.2. Geni koji sudjeluju u regulaciji pravilnog razvitka mozga

Razvoj mozga je kompleksno reguliran proces koji zahtijeva da se mnogo procesa vrši skladno i u pravo vrijeme. Regulacija se odvija na razini tkiva, stanica i gena, no najviše ovisi o pravilnoj ekspresiji gena, što direktno ovisi o pravilnom remodeliranju kromatina.

ADNP (eng. *Activity-dependent neuroprotector homeobox*) gen, jedan je od rizičnih faktora sindroma autizma te je upravo mutacija ovog gena jedna od najčešćih genetičkih uzroka razvoja autizma. *ADNP* je zapravo transkripcijski faktor koji preko moduliranja kromatina, regulira ekspresiju drugih gena kako bi se tijekom razvoja mozga odvijao pravilno. Osobe s mutacijom gena *ADNP* najčešće su ispodprosječno intelektualno sposobni, imaju blago ispupčeno čelo, tanju gornju usnu i širok nos i skoro svima je dijagnosticiran autistični poremećaj (Helsmoortel, 2014). Nadalje, *ADNP* utječe i na gen *ARID1B* (eng. *AT-rich interaction domain 1B*) koji isto pripada u najveće rizične faktore razvitka autizma, zbog svoje uloge u modeliranju kromatina i činjenice da se pokazao izrazito konzerviranim kroz evoluciju (Halgren, 2012).

Pravilno vezanje kromatina, još jedan način modeliranja kromatina, također utječe na ekspresiju gena što, ponovno, utječe na normalan razvoj mozga. Gen *POGZ* (eng. *Pogo transposable element with ZNF domain*) nalazi se na 1. kromosomu i kodira za protein Pogz koji ima ulogu u vezanju kromatida tijekom mitoze stanica. Transkribira se s nekim rizičnim faktorima za autizam i smatra se da vrši funkciju regulatora transkripcije drugih gena te tako utječe na funkciju samih neurona. Osobe s autizmom koje imaju mutaciju *POGZ* gena, često imaju i ispodprosječne intelektualne sposobnosti i probleme u razvoju govora (Stessman, 2016).

3.3. Geni koji reguliraju ekspresiju rizičnih gena za autizam

Proučavanjem genetičkih predispozicija za razvoj autizma ustanovljeno je da se ekspresija mnogih rizičnih gena za autizam odvija istovremeno zbog konvergencije njihovih regulatornih mehanizama (*POGZ*, *ANK2* (eng. *Ankyrin 2, neuronal*), *SCN2A* (eng. *sodium channel*,

voltage-gated, type II, alpha subunit), ...), no postoje i geni koji reguliraju ekspresiju tih rizičnih gena. Jedan od takvih gena je *CHD8* (eng. *chromodomain helicase DNA binding protein 8*) gen koji se nalazi na 14. kromosomu. Mutacijom *CHD8*, dolazi do gubitka funkcije gena, kromatin se krivo modelira i time se povećava mogućnost razvoja autizma. (Cotney, 2015). Osim *CHD8*, regulatornu ulogu imaju i *DYRK1A* (eng. *Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A*), *TBR1* (eng. *T-box, brain, 1*) i *KATNAL2* (eng. *Katanin p60 subunit A-like 2*).

4. EPIGENOM AUTIZMA

Napretkom tehnologije, omogućen je daljnji razvoj u razmišljanju i pristupu prema istraživanjima raznih poremećaja, pa tako i autizma. Razvitkom epigenetike kao grane koja proučava utjecaj okoliša na gene i njihovu ekspresiju, pronađeni su mnogi okolišni čimbenici koji mogu uzrokovati promjene u vezanju DNA oko histona, metilaciji DNA, modeliranju kromosoma i slično, čime utječu na ekspresiju gena, od kojih neki mogu biti rizični faktori za autizam (Waye, 2018). Epigenetske promjene značajne za autizam događaju se tijekom razvoja mozga i živčanog sustava u prenatalnom periodu, no okolišni utjecaji mogu mijenjati epigenom i tijekom perinatalnog i postnatalnog perioda. U prilog teoriji, da epigenetske promjene uzrokovane okolišem mogu utjecati na razvoj autizma, govori činjenica da je autizam poremećaj s vrlo raznolikim fenotipom, čak i u slučaju blizanaca (Herbert, 2010).

4.1. Promjene u metiliranosti DNA vezane za razvoj autizma

Metilacija DNA jedan je od glavnih mehanizama u regulaciji ekspresije gena. Razni vanjski utjecaji, poput majčinskog stresa, kemijskog otpada, zagađenja, prehrane ili hormona, mogu uzrokovati nereguliranu metilaciju, bilo u obliku hiper- ili hipometilacije i time promjenu u njihovoj ekspresiji što konačno utječe na normalan razvitak mozga.

Jedan od najistraživanijih spojeva vezanih za razvoj autizma je valproat. Natrijev valproat nalazi se u lijekovima za epilepsiju i za regulaciju bipolarnog poremećaja, no uočena je korelacija između djece čije su majke uzimale valproat i djece čije majke nisu, te pojave autizma u te dvije skupine. Kod djece izložene valproatu autizam se pojavljivao skoro dva puta češće (Christensen, 2013).

Poliklorirani bifenili su spojevi koji se često nalaze u okolišu kao otpadni nusprodukti. Utječu na metilaciju DNA preko različitih izozima DNA metiltransferaza (Dnmt) čime

mijenjaju uzorak metilacije (Keil, 2016). Preko mijenjanja rada Dnmt-a djeluje i bisfenol A (BPA). Povišene razine BPA pronađene su u serumu djece sa dijagnosticiranim autističnim poremećajem.

Tijekom razvitka živčanog sustava, izloženost olovu najčešće izaziva hipometiliranost (Keil, 2016). Takav epigenom producira neurone s vrlo kratkim aksonima i kratkim i nerazgranjenim dendritima. (Senut et al., 2014).

Ključan spoj za metilaciju DNA je 5-metil-tetrahidrofolat koji je donor metilne skupine, a reakciju katalizira metilentetrahidrofolat reduktaza, ključni enzim u folat-metionin metabolizmu. U slučaju polimorfizma na lokusu gena MTHFR, koji kodira spomenuti enzim, on postaje rizični faktor za razvoj autizma. (Rai, 2016).

4.2. Promjene u acetiliranosti histona vezane za autizam

Promjene u epigenomu, osim metilacijom, mogu nastati i histonskom acetilacijom. Acetilacija uzrokuje drugačije pakiranje DNA oko histona, što ponovno utječe na ekspresiju gena. Gušće pakirana DNA ima nižu stopu transkripcije od one rahlje pakirane. Prema istraživanju objavljenom 2016. godine (Sun, 2016) pronađene su karakteristične aberacije u acetiliranosti DNA tj. acetilomu u osoba sa autizmom. Preko 65% ispitanika sa dijagnosticiranim autizmom, bez obzira je li bio idiopatski ili sindromski i je li imao snažnu genetsku komponentu ili ne, imalo je slično postavljene acetilne skupine po genomu. Ovo istraživanje dalo je novi pravac za istraživanje autističnog poremećaja.

4.3. Promjene u remodeliranju nukleosoma vezane za autizam

Pakiranje DNA u nukleosome je još jedan način regulacije ekspresije gena. Remodeliranje nukleosoma temelji se na ATP-ovisnim enzimima i specijaliziranih kompleksa proteina. Jedan od značajnih pomoćnih kompleksa, koji je povezan sa poremećajima u razvoju mozga je faktor Brg1/hBrm (nBAF) (Halgren, 2012). Mutacije u genima koje kodiraju podjedinice ovog kompleksa kao posljedicu, najčešće imaju smanjene mentalne sposobnosti, što je jedan od istaknutih simptoma autizma (Lopez, 2015).

5. ZAKLJUČAK

Postoje brojni rizični geni za razvoj autizma no značajnu ulogu u patofiziologiji autizma imaju i epigenetske promjene. Obje vrste mutacija uzrokuju promjene na razini proteina, stanica, tkiva ili na sinapsama te su često te promjene povezane međusobno raznim fiziološkim putevima, što dodatno otežava proučavanje fiziologiju autizma. Osim kompleksne prirode autizma, stagnacija u istraživanjima uzrokovana je i opširnom literaturom i nepovezanim, aktualnim istraživanjima. Pisanjem članaka i radova kojima se sažimaju dostupne informacije, iskristalizirat će se novi smjerovi u istraživanjima.

LITERATURA:

1. Chaste P, Leboyer M. 2012. Autism risk factors: genes, environment and gene-environment interaction *Dialogues in Clinical Neuroscience* vol.14: 281-292
2. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al 2013. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *Journal of the American Medical Association*. vol.309:1696–1703
3. Cotney J, Muhle RA, Sanders SJ, Liu L, Willsey J, Niu W, Liu W, Klei L, Lei J, Yin J, Reilly SK, Tebbenkamp AT, Bichsel C, Mletikos M, Sestan N, Roeder K, State MW, Devlin B, Noonan JP The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment *Nature communications* vol.6: 6404
4. Halgren C, Kjaergaard S, Bak M, Hansen C, El-Schich, Anderson CM, Henriksen KF, Hjalgrim H, Kirchoff M, Bijlsma EK, Nielsen M, den Hollander NS, Ruivenkamp CAL, Isidor B, Le Caignec C, Zanolli R, Mucciolo M, Renieri A, Mari F, Anderlid B-M, Andrieux J, Dieux A, Tommerup N, Bache I 2012. Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B *Clinical Genetics* vol.82: 248-255
5. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, et al. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism 2011. *Archives of General Psychiatry* vol.68:1095–1102
6. Helsmoortel C, Vulto-van Silfhout AT, Coe BP, Vandeweyer G, Rooms L, van den Ende J, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Marcelis CL, Willemsen MH, Vissers L, Yntema H, Bakshi M, Wilson M, Witherspoon K, Malmgren H, Nordgren A, Anneren G, Fichera M,

- Bosco P, Romano C, de Vries B, Kleefstra T, Kooy F, Eichler E, Van der Aa N 2014. A SWI/SNF-related autism syndrome caused by de novo mutations in ADNP *Nature Genetics* vol.46:380-384
7. Herbert MR 2010. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders *Current Opinion in Neurology* vol.23:103-110
 8. Jones EJH, Gliga T, Bedford R, Charman T, Johnson MH 2014. Developmental pathways to autism: A review of prospective studies of infants at risk *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* vol.39: 1-33
 9. Keil KP, Lein PJ 2016. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders *Environmental Epigenetics* vol.2: dvv012
 10. Lopez AJ, Wood MA 2015. Role of nucleosome remodeling and neurodevelopmental and intellectual disability disorders *Behavioural Neuroscience* vol.9: 100
 11. Millan MJ.,Bartzokis AA, Cadenhead G, Dazzan K, Fusar-Poli P, Gallinat P, Giedd J, Grayson J, Heinrichs D.R, Kahn M, Krebs R, Leboyer M-O, Lewis M, Marin D, Marin O, Meyer-Lindenberg P, McGorry A, McGuire P, Owen P, Patterson M.J, Sawa P, Spedding A, Uhlhaas M, Vaccarino P, Wahlestedt F, Weinberger CD 2006. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives *Nature Reviews Drug Discovery* vol.15:485
 12. Moessner R, Marshal CR, Sutcliffe JS, Skaug J, Pinto D, Vincent J, Zwaigenbaum L, Fernandez B, Roberts W, Szatmari P, Scherer SW 2007. Contribution of SHANK3 mutations to autism spectre disorder *American Journal of Human Genetics* vol.81: 1289-1297
 13. Muhia M, Yee BK, Feldon J, Markopoulos F, Knuesel I 2010. Disruption of hippocampus-regulated behavioural and cognitive processes by heterozygous constitutive deletion of SynGAP *European Journal of Neuroscience* vol. 31: 529-543
 14. Muller CL, Anacker AMJ, Veenstra-VanderWeele J 2016. The serotonin system in autism spectrum disorder: From biomarker to animal models *Neuroscience*. vol. 321, 24–41
 15. Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, Kim DG, Paek SH. 2016. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Experimental Neurobiology* vol.25:1-13.
 16. Pinel JPJ, Barnes S, 2018. Biopsychology, deseto izdanje, Pearson Education, Essex, 261-262
 17. Rai V 2016. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism with autism: evidence of genetic susceptibility vol.31:727-735

18. Romano A., Tempesta B., Micioni Di Bonaventura MV, Gaetani S 2016. From autism to eating disorders and more: the role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience* vol.9: 497
19. Rumbaugh G, Adams JP, Kim JH, Huganir RL 2006. SynGAP regulates synaptic strength and mitogen-activated protein kinases in cultured neurons *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* vol.103: 4344-4351
20. Senut MC, Sen A, Cingolani P, Shaik A, Land SJ, Ruden DM 2014. Lead Exposure Disrupts Global DNA Methylation in Human Embryonic Stem Cells and Alters Their Neuronal Differentiation *Toxicological Sciences* vol.139:142-161
21. Stessman HAF, Willemsen MH, Fenckova M, Penn O, Hoischen A, Xiong B, Wang T, Hoekzma K, Vives L, Vogel I, Brunner HG, van der Burgt I, Ockeloen CW, Schuurs-Hoeijmaker JH, Klein Wassink-Ruiter JS, Stumpel C, Stevens SJC, Vles HS, Kleefstra T 2016. Disruption of POGZ Is Associated with Intellectual Disability and Autism Spectrum Disorders *American Journal of Human Genetics* vol.98: 541-552
22. Sun W, Poshmann J, Cruz Herera del Rosario R, Parishak NN, Hajan HS, Kumar V, Ramasamy R, Belgrad TG, Elangovan B, Chung Yi Wong C, Mill J, Geschwind DH, Prabhakar S 2016. Histone Acetylation-wide Association Study of Autism Spectrum Disorder *Cell Press* vol.167:1385-1397
23. Tyzio R., Nardou R, Ferrari DC, Tsintsadze T, Shahrokhi A, Eftekhari S, Khalilov I, Tsintsadze V, Brouchoud C, Chazal G, Lemonnier E, Lozovaya N, Burnashev N, Ben-Ari Y 2014. Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring *Science* vol.343: 675-679
24. Waye MMY, Cheng HY 2018. Genetics and epigenetics of autism: A review *Psychiatry and Clinical Neurosciences* vol.72:228-244

SAŽETAK:

Autizam je definiran kao poremećaj u razvitku mozga i živčanog sustava u kritičnom periodu. Autizam, uz Rettov sindrom, Aspergerov sindrom i druge pripada u poremećaje autističnog spektra. Temeljni simptomi autizma su teškoće u socijalnim ponašanjima, komunikaciji i repetativna ponašanja, interesi i aktivnosti. Fenotip autizma je varijabilan i individualan što čini proučavanje i otkrivanje patofiziologije kompliciranim. Kroz godine istraživanja pokazalo se da je genetička komponenta vrlo jaka u autizmu. Identificirani su mnogi geni koji su bitni za pravilan razvoj mozga, a u slučaju disfunkcije sudjeluju u razvoju autizma. Nadalje, aktualna istraživanja pokazala su da i epigenetski mehanizmi imaju značajnu ulogu u nastanku autističnog poremećaja. Mehanizmi poput DNA metilacije ili histonske acetilacije mogu utjecati na ekspresiju gena koji se smatraju rizičnim faktorima za autizam. Genski i epigenetski fiziološki putevi su isprepleteni i dvosmjerni, mogu utjecati zasebno na razvoj autizma, ali i mogu utjecati jedan na drugoga i tako sudjelovati u razvoju autizma. Važno je razumjeti da identificirani geni, epigenetske promjene, kemijske neravnoteže i okolišni faktori svi djeluju zajedno ili jedni na druge ili na razvoj živčanog sustava pridonoseći razvoju autizma. Zbog opsežne količine dostupne literature, pisanje radova koji sažimaju informacije o autizmu pridonijeti će istraživanjima i staviti u perspektivu trenutna znanja.

SUMMARY:

Autism is a neurodevelopmental disorder that falls under the Autistic spectre which encompasses other disorders like Rett syndrome, Aspergers syndrome, etc... The core symptoms of autistic disorder are: reduced social and communication abilities and repetitive behaviour, interests and actions. The phenotype for autism is extremely variable and individual which makes understanding the patophysiology of the disorder difficult and complex. Throughout yeras of reasearch it has been established that many autism cases have a genetic cause. Specific genes have been identified which have an important role in neurodevelopment and in autism cases were shown to be dysfunctional. Furthermore, recent studies have shown the significance of epigenetics in autism reasearch. Epigenetic mechanisms such as DNA methylation or histone acetylation have been proven to influence gene expression of risk-factor genes for autism and expedite its development. Both genome and epigenome physiological pathways are intertwined and can influence the progress of autism development, but they can also influence each other in negative or positive ways. It is important to understand, all the identified genes, epigenetic changes, chemical imbalances and environmental factors work together and influence each other and neurodevelopment. As there is a significant amount of literature available on the topic, writing reviews summarizing all current data will be beneficial and will offer new perspective.