

Zachowania społeczne w spektrum autyzmu – od modelu do praktyki

Ksenia Z. Meyza

Autyzm (zaburzenia spektrum autyzmu)



Jest to jeden z najcięższych i równocześnie najczęstszych (1:36 dzieci, CDC 2024) całościowych zaburzeń rozwoju – ang. PDD (Pervasive Developmental Disorder).



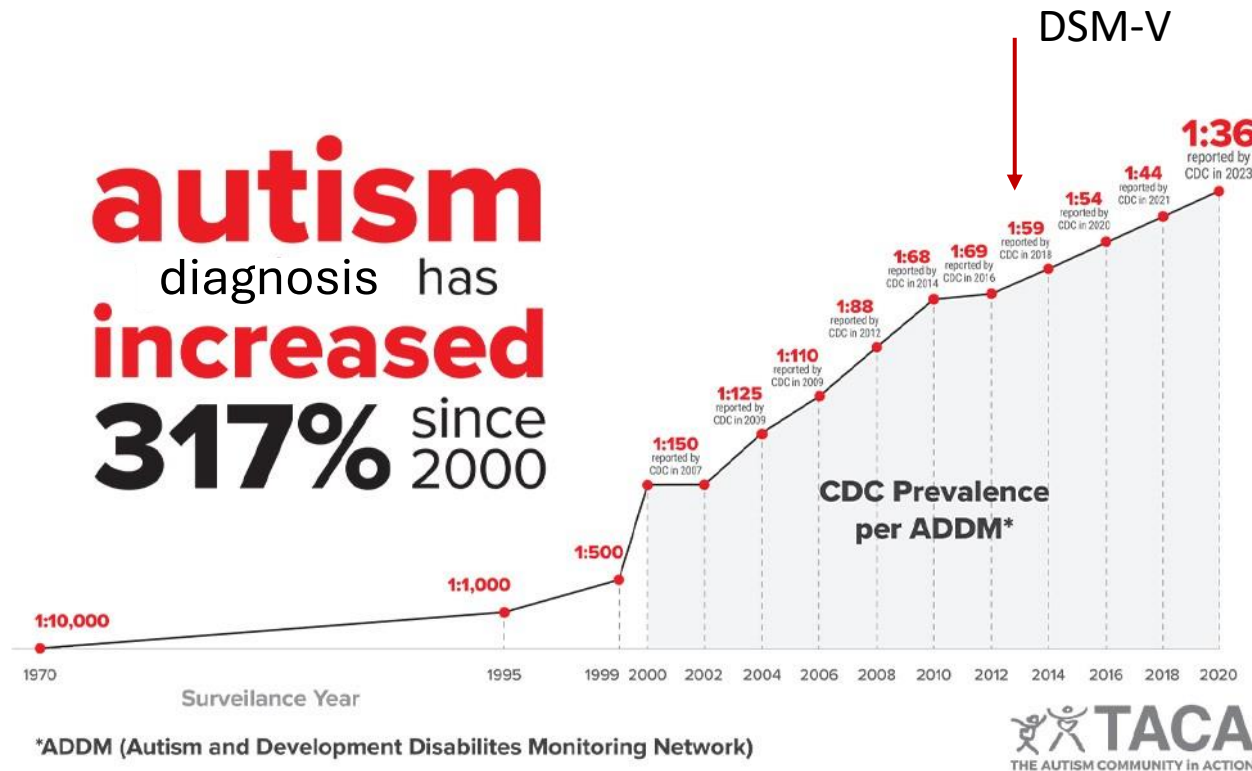
<http://www.autyzmasd.pl/objawy-przebieg.php>



Autyzm (zaburzenia spektrum autyzmu)



Jest to jeden z najcięższych i równocześnie najczęstszych (**1:36** dzieci, CDC 2024) całościowych zaburzeń rozwoju – ang. PDD (Pervasive Developmental Disorder).



<http://www.autyzmasd.pl/objawy-przebieg.php>



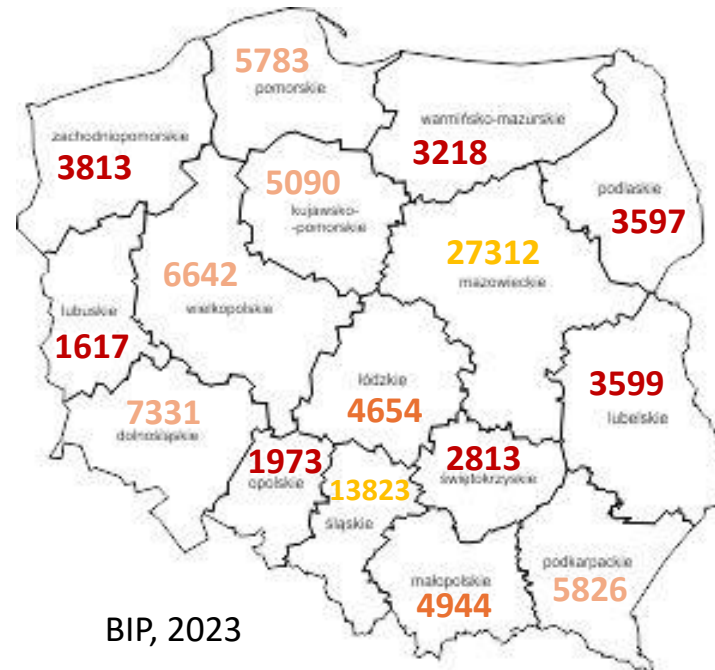
Autyzm (zaburzenia spektrum autyzmu)



Jest to jeden z najcięższych i równocześnie najczęstszych (**1:36** dzieci, CDC 2024) całościowych zaburzeń rozwoju – ang. PDD (Pervasive Developmental Disorder).



e-zdrowie, serwis Zdrowie 2022



BIP, 2023



<http://www.autyzmasd.pl/objawy-przebieg.php>





Jest to jeden z najcięższych i równocześnie najczęstszych (1:36 dzieci, CDC 2024) całościowych zaburzeń rozwoju – ang. PDD (Pervasive Developmental Disorder).

Objawy autyzmu według Leo Kanner'a:

- Zaburzenia interakcji społecznych
 - autystyczna izolacja
 - często powiązana z niepohamowaną agresją
 - unikanie kontaktu wzrokowego
 - zaburzenia mowy
- Zachowania repetytywne
 - stereotypowe, powtarzające się czynności
 - przymus stałości otoczenia
 - łatwość mechanicznego zapamiętywania
 - upośledzone przeuczanie



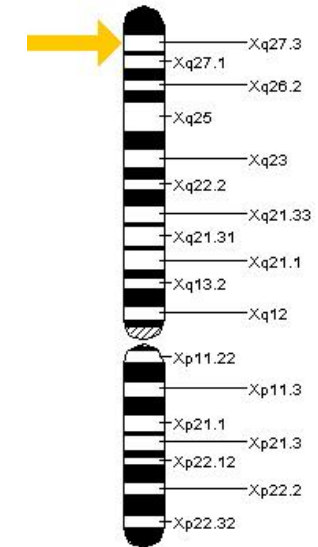
<http://www.autyzmasd.pl/objawy-przebieg.php>



Przyczyny autyzmu:

- Genotyp

- 60-90% współwystępowania u bliźniąt
- Dziedziczne zaburzenia genetyczne (5-10%) } 4,3:1
- Zespół łamliwego chromosomu X (FMR1)
- Zespół Retta (MECP2)
- Stwardnienie guzowate (TSC1 i TSC2, 9 q34)
- Synaptopatie (NLGN, NRXN, SHANK-3, PSD-93,95)
- Szlaki neuromodulacyjne (OXY, AVP)
- Macierz zewnątrzkomórkowa (EXT1)
- Mutacje *de novo*
- Zmiany epigenetyczne
- Wpływ czynników środowiskowych
 - W trakcie ciąży
 - patogeny
 - leki przeciwdrgawkowe
 - Wiek rodziców




wikipedia

- Inne

Przyczyny autyzmu:

- Genotyp

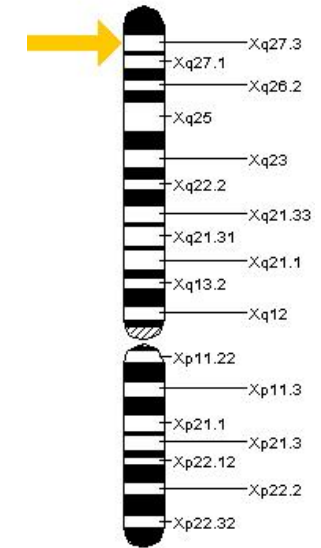
- 60-90% współwystępowania u bliźniąt
- Dziedziczne zaburzenia genetyczne (5-10%) } 4,3:1 
- Zespół łamliwego chromosomu X (FMR1)
- Zespół Retta (MECP2)
- Stwardnienie guzowate (TSC1 i TSC2, 9 q34)
- Synaptopatie (NLGN, NRXN, SHANK-3, PSD-93,95)
- Szlaki neuromodulacyjne (OXY, AVP)
- Macierz zewnątrzkomórkowa (EXT1)
- Mutacje *de novo*
- Zmiany epigenetyczne

- Wpływ czynników środowiskowych

- W trakcie ciąży
 - patogeny
 - leki przeciwdrgawkowe
- Wiek rodziców

- Inne


- diagnoza oparta o zachowanie
- mechanizm nieznan
- brak kierowanej terapii



wikipedia

Przyczyny autyzmu:

- Genotyp

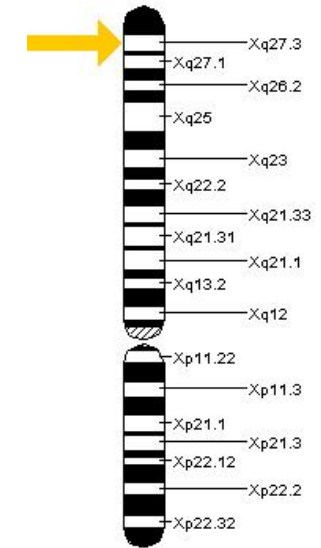
- 60-90% współwystępowania u bliźniąt
 - Dziedziczne zaburzenia genetyczne (5-10%)
- } 4,3:1
- 
- Zespół łamliwego chromosomu X (FMR1)
 - Zespół Retta (MECP2)
 - Stwardnienie guzowate (TSC1 i TSC2, 9 q34)
 - Synaptopatie (NLGN, NRXN, SHANK-3, PSD-93,95)
 - Szlaki neuromodulacyjne (OXY, AVP)
 - Macierz zewnątrzkomórkowa (EXT1)
- Mutacje *de novo*
 - Zmiany epigenetyczne

- Wpływ czynników środowiskowych

- W trakcie ciąży
 - patogeny
 - leki przeciwdrgawkowe
- Wiek rodziców

- **Inne**

- diagnoza oparta o zachowanie
- mechanizm nieznan
- brak kierowanej terapii



wikipedia

Modele zwierzęce:



www.lookfordiagnosis.com

- Łatwość uzyskiwania i wprowadzania mutacji w genach analogowych
 - Znany rozwój embrionalny
 - Krótka ciąża
 - Zwierzęta społeczne
-
- Słabo poznana komunikacja (ultradźwiękowa)
 - Podatność na powtarzanie czynności „z nudów”
 - Duża zależność zachowania od wrodzonego profilu emocjonalnego



- Znany rozwój embrionalny
 - Krótka ciąża
 - Zwierzęta społeczne, posługujące się rozbudowanym systemem wokalizacji ultradźwiękowej i wyraźnym profilem znakowania terenu
-
- Trudności w modyfikacji genetycznej
 - Łatwość habituacji (spadek aktywności)
 - Średnia zależność zachowania od wrodzonego profilu emocjonalnego



Modele zwierzęce:



- Trafność treściowa (konstruktu)
- Trafność fenotypowa
- Trafność predykcyjna

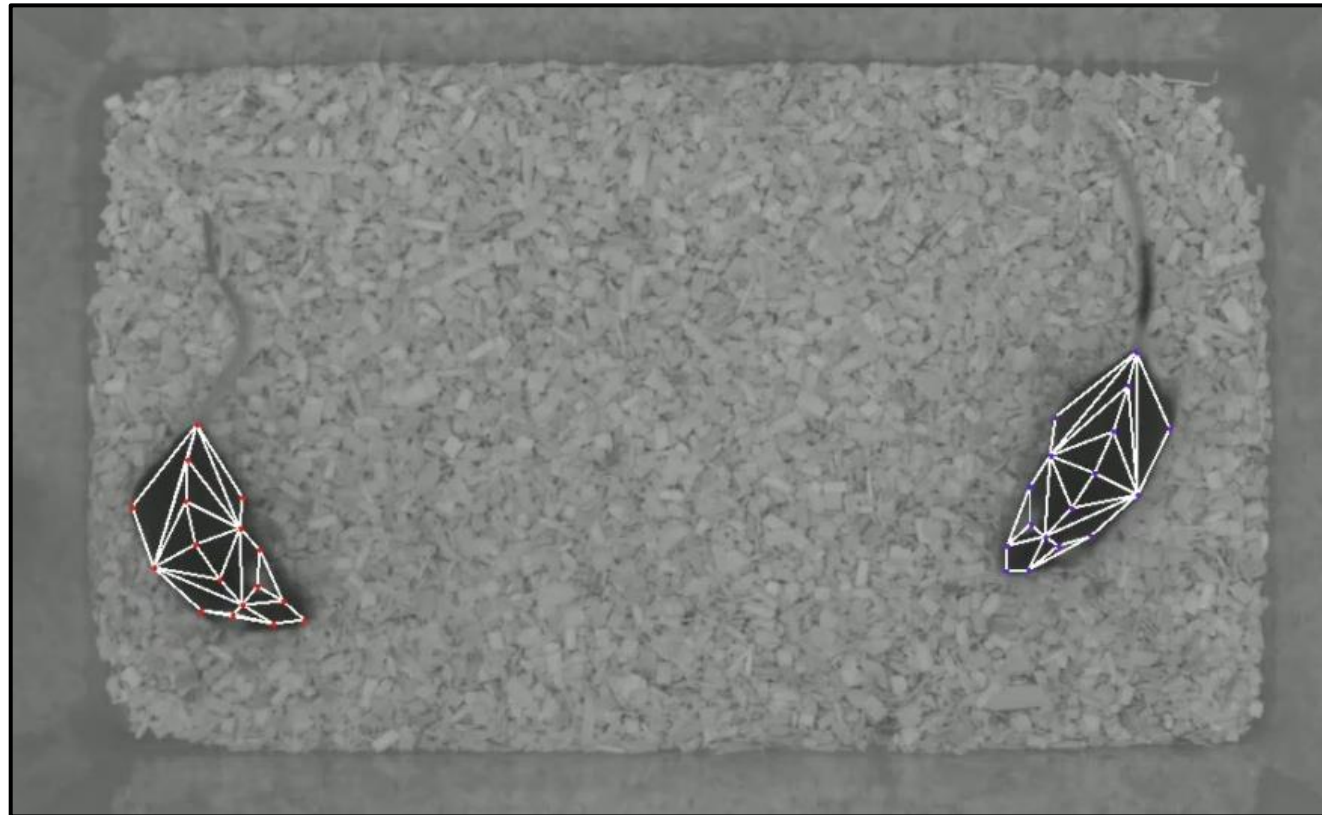
Jakie testy mogą wykazać analogie do symptomów ludzkiego ASD?

- **Zaburzone interakcje społeczne**
 - testy w parach
 - testowanie pojedynczo (test trójkomorowy*, społecznej preferencji miejsca)
 - testy w grupie (Visible Burrow System i Eco-HAB*)
- **Zaburzona komunikacja**
 - wokalizacje ultradźwiękowe
 - znakowanie terenu
 - transmisja preferencji smaku
 - przekazywanie informacji o emocjach
- **Występowanie zachowań repetytywnych**
 - mycie się
 - test zabawek
 - uczenie i przeuczanie
 - pamięć przestrzenna

Jakie testy mogą wykazać analogie do symptomów ludzkiego ASD?

- **Zaburzone interakcje społeczne**
 - testy w parach
 - testowanie pojedynczo (test trójkomorowy*, społecznej preferencji miejsca)
 - testy w grupie (Visible Burrow System i Eco-HAB*)
- **Zaburzona komunikacja**
 - wokalizacje ultradźwiękowe
 - znakowanie terenu
 - transmisja preferencji smaku
 - przekazywanie informacji o emocjach
- **Występowanie zachowań repetytywnych**
 - mycie się
 - uczenie i przeuczanie
 - test zabawek
 - pamięć przestrzenna

Interakcje w klatce domowej

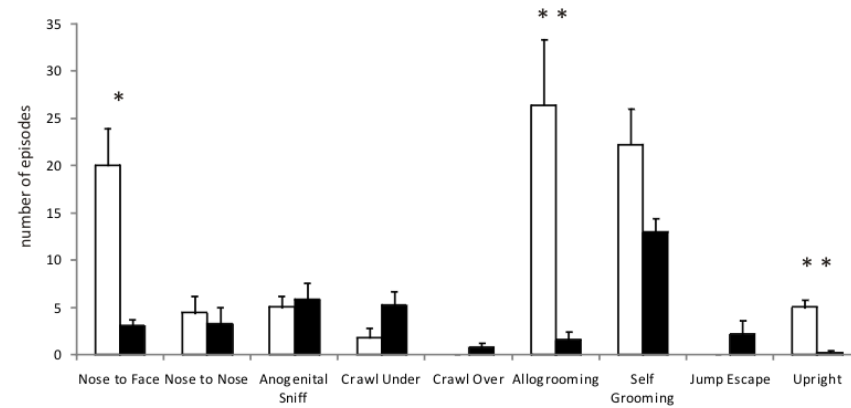


M. Lipiec

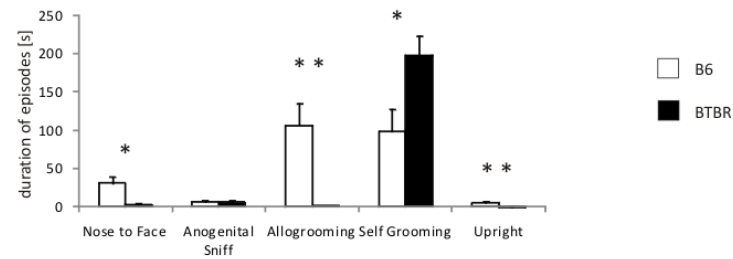
Social proximity



A



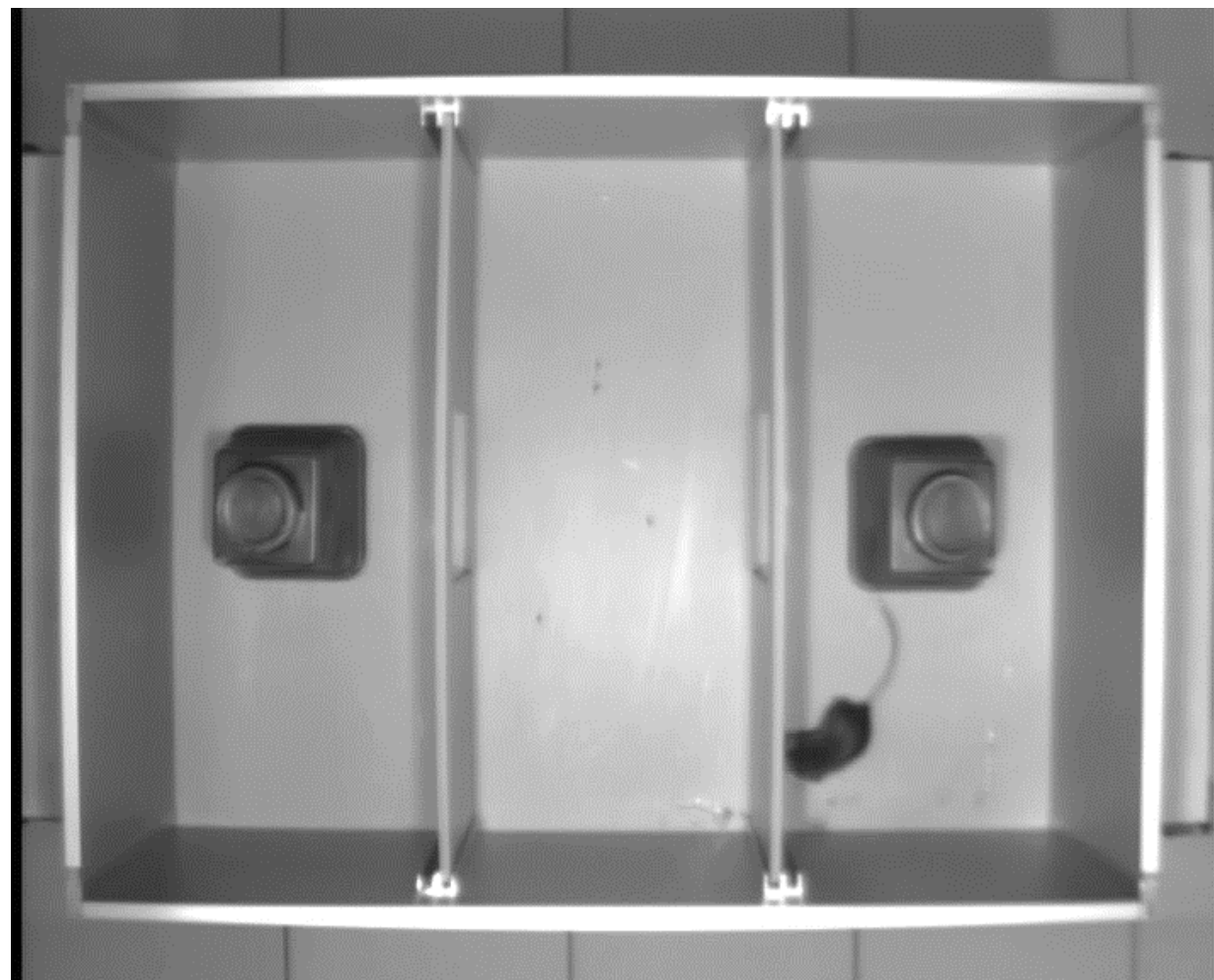
B



Defensor i wsp. 2011
Meyza i wsp. 2015

Zwierzęta testowane w parach, 1 sesja 10 min.

Test trójkomorowy

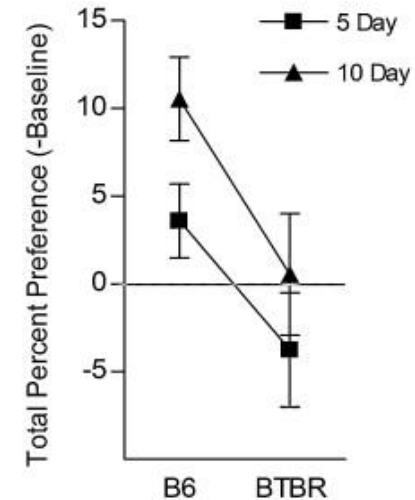
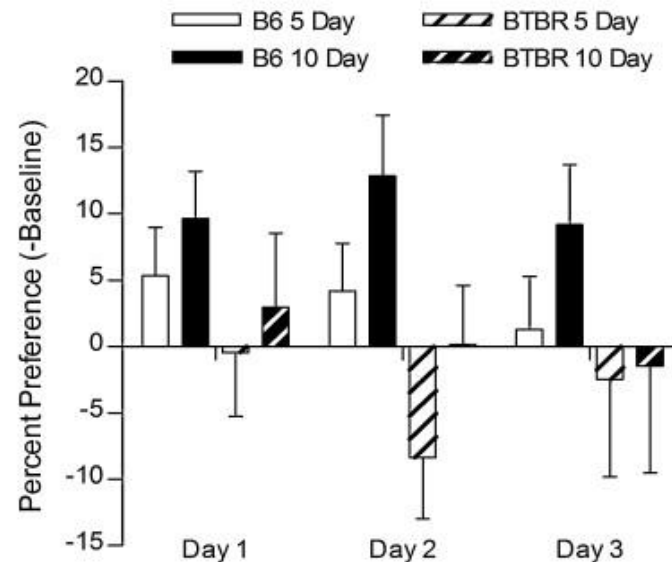


Zwierzęta testowane pojedynczo

Sesje:

Ekspozycja na bodziec społeczny w jednym z przedziałów

Test



Visible Burrow System

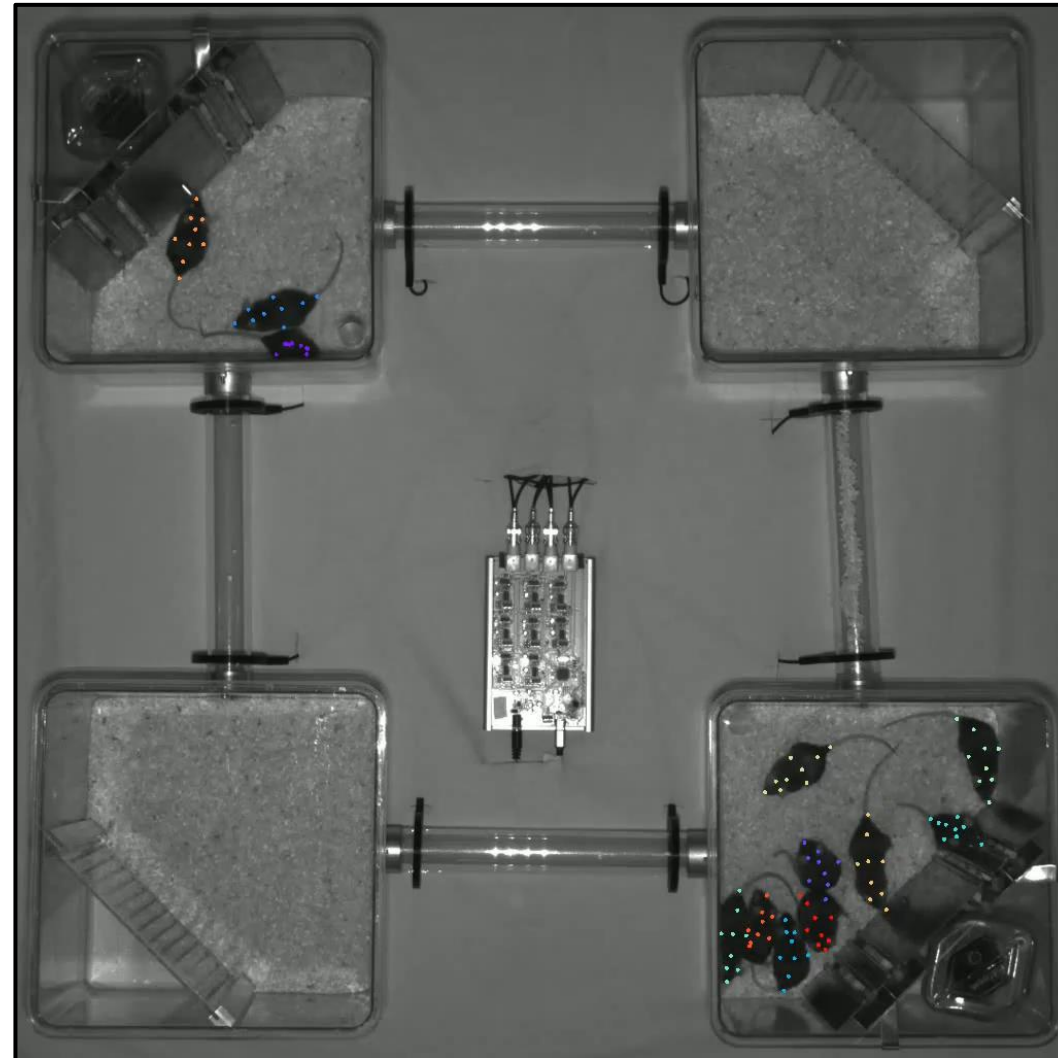
3 nieznające się wcześniej zwierzęta
3 dni, nagranie po 4 godz. od początku każdej fazy

zachowanie	BTBR vs. B6	
	noc	dzień
Kontakty nos-nos	↓	=
Kontakty nos-ogon	↓	=
Ucieczka	↓	↓
Pościg	↓	=
Mycie siebie	↑	↑
Mycie kolegi	↓	↓
Razem	↓	↓
Samotnie	↑	↑

Pobbe i wsp. 2010



Eco-HAB



M. Lipiec, K. Danielewski

Eco-HAB polowy



Jak porównać zachowanie gryzoni do symptomów ludzkich chorób neurorozwojowych?

- Należy pamiętać o tym, które zachowania społeczne należą do **naturalnego repertuaru zachowań** badanych zwierząt
- Zachowania społeczne zależą od **motywacji** zwierzęcia do rozpoczęcia interakcji oraz potrzeby **podtrzymania** kontaktu
- Im bardziej **naturalne** są **warunki testowania** tym trafniejsze będą nasze obserwacje, choć często wiąże się to z długotrwałą i skomplikowaną analizą danych
- Im **mniej ingerujemy** w zachowania zwierząt w trakcie testu tym lepiej
- Zwierzęta są pod stałym wpływem nie tylko środowiska w którym przebywają ale także **informacji od innych zwierząt**
- Wynik naszych badań i trafność obserwacji **zależy od dobrostanu zwierzęcia**

Diazeepam*
D-amphetamine*
Ekspozycja na kadm, ołów lub organiczną rtęć (chlorek rtęci oraz związki arsenu nie dają efektu)
Di-2-ethylhexyl phthalate
Suplementacja prebiotykami

Antagonista NACHR
mecamylamine
Ekspozycja na kadm, ołów lub organiczną rtęć
Di-2-ethylhexyl phthalate
Suplementacja prebiotykami



mTOR (Rapamycin, minocyclin)
ERK inhibitor (Mirdametinib)
Inhibitor deacetyazy histonów (Na-phenyl butyrate)
Przeszczep szpiku od myszy normospotecznej

Paracetamol
Inhibitory ścieżki IL-6
5-aminoisoquinolinone
Sulforaphane (aktywator Nrf2)

Ketogeniczna dieta
Beta-karoten i jego pochodne
Suplementacja tryptofanu
IGF-II
Selen
Kurkumina (wczesne podanie)
Suplementacja pro i symbiotykami

Podawanie matce choliny
Wspólne wychowanie z myszami normospotecznymi
Wczesna ekspozycja na sevoflurane
Terapia elektrowstrząsami

Nadekspresja receptora 5-HT_{1A}
SSRI (citalopram, sertraline, vortioxetine)
Antagonista receptora 5HT_{2A}, M100907
Antagonista receptora 5-HT₆ (BGC 20-761)
Antagonista NET, Atomoxetine
Antagonista D2 (Risperidone)
D-amphetamine
H3 receptor (H3R)/D2sR and D3R (ST-713)
Antagoniści GluR5 (MPEP, GRN 259)
GABAA modulator (Diazepam, Propofol)
GABAB agonista (Baclofen)
mAChR agonista (Oxotremorine, CDD-0102A)
Nikotyna
Inhibitor AChE (Donepezil, E100)
Inhibitor kinazy tyrozynowej, tyrphostin AG126
Adenosine A2a inhibitor (CGS 21680)

Minocyclin
ERK inhibitor (Mirdametinib)
Inhibitor deacetyazy histonów (Na-phenyl butyrate)
Sulforaphane (aktywator Nrf2)

Epothilone-D (stabilizator mikrotubul)
Chondroitinaza (degradacja sieci perineuronalnych)

dieta ketogeniczna
pochodne beta-karotenu
IGF-II
Selen
Kwas foliowy
Wczesne podanie kurkuminy
Suplementy pro i symbiotyczne

Podawanie matce choliny
Wczesna ekspozycja na sevoflurane
Wzbogacone środowisko
Terapia elektrowstrząsami

SSRI (Citalopram, Fluoxetine, ale tylko tymczasowo przez Vortioxetine)
5HT_{1A} agonista (Buspiron)
AMPAKINES
GluR5 antagonist (GRN 259)
GABAA pozytywny modulator allosteryczny (Ganaxone, Propofol)
GABAB agonista (Baclofen)
GABA inhibitor transaminazy (D-cycloserine)
Nikotyna (odwracane przez mecamylamine)
Inhibitor AChE (Donepezil)

- Typ interwencji:
- Neurotransmisja
 - Szlaki sygnałowe
 - Acetylacja histonów
 - Transplantacja
 - Przeciwwzapalne
 - Białka strukturalne
 - Zmiana diety
 - Interwencje pre- lub wczesno postnatalne
 - Ekspozycja na metale ciężkie
 - inne

Badania podstawowe wykorzystujące modele zwierzęce są nadal potrzebne w celu

- szacowania wpływu nowo poznanych mutacji
- badania efektywności proponowanych terapii
- doprecyzowywania dawek już istniejących leków w nowym zastosowaniu w kontekście spektrum autyzmu
- poszukiwania wspólnych ścieżek molekularnych, które mogłyby stanowić cel nowych terapii
- opracowywanie nowych narzędzi diagnostycznych

Ewelina Knapska

Marcin Lipiec
Konrad Danielewski

Bogna Badyra
Anita Cybulska-Kłosowicz
Ewa Kublik
Alicja Puścian
Iwona Szatkowska
Adam Gorlewicz
Tomek Górkiewicz
Ermis Ryakiotakis
Hanna Trebesova

Joanna Sadowska

Adam Brosnan
Anik Kumar Das
Farzad Khanipour
Ludwika Kondrakiewicz
Mateusz Kostecki
Anna Madecka
Tomasz Nikoajew
Karolina Rojek-Sito
Mateusz Rycerz
Anjaly Yadav

Karolina Andraka
Anna Gonczewicz
Kacper Kondrakiewicz
Tomek Lebitko
Marta Wiatrowska
Karolina Ziegart-Sadowska



Pracownia Neuroinformatyki

Joanna Jędrzejewska-Szmek

Wydział Fizyki UW

Krzysztof Turzyński