

Objawy autyzmu, zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi oraz innych zaburzeń neurorozwojowych jako przejaw zaburzonej neuroplastyczności

Symptoms of autism, attention-deficit/hyperactivity disorder and other neurodevelopmental disorders as a manifestation of impaired neuroplasticity

Oddział Dzienny Psychiatryczny, Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Correspondence to: Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: 85 745 07 88, faks: 85 745 06 44, e-mail: halina.kadziela-olech@umb.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenia obejmujące różny stopień behawioralnej dezorganizacji, nieprawidłowy rozwój funkcji poznawczych oraz deficyty w zakresie funkcjonowania społecznego zostały ujęte w klasyfikacji DSM-V (2013) jako grupa zaburzeń neurorozwojowych, w obrębie której znajdują się m.in. takie kategorie nozologiczne, jak upośledzenie umysłowe, zaburzenia ze spektrum autyzmu, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, specyficzne zaburzenia uczenia się, zaburzenia motoryczne oraz zaburzenia komunikacji. Objawy występują od początku okresu rozwojowego, często z różnym nasileniem, współistnieją ze sobą, a ich obraz kliniczny wraz z wiekiem może ulegać zmianom. Mimo intensywnych badań procesy i mechanizmy mózgowe, które leżą u podstaw deficytów poznawczych i behawioralnych, pozostają nadal niejasne. W ostatnich dekadach wskazuje się na możliwy udział zaburzonej neuroplastyczności w powstawaniu objawów zaburzeń neurorozwojowych. Według współczesnych koncepcji plastyczność jest tą właściwością układu nerwowego, która odpowiada za procesy uczenia się, zapamiętywania, samoregulacji oraz adaptacji do zmieniających się warunków środowiska. W rozwijającym się mózgu dynamiczne procesy związane z przebudową łączności neuronalnej są wynikiem wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych. Ostatnie dekady przyniosły wiele dowodów wskazujących na udział macierzy zewnątrzkomórkowej w procesach plastyczności synaptycznej układu nerwowego. Dwukierunkowy charakter plastyczności synaptycznej obejmuje dojrzewanie i eliminację połączeń synaptycznych. Proteoliza macierzy zewnątrzkomórkowej podczas wczesnego okresu rozwoju układu nerwowego wydaje się odgrywać kluczową rolę w proliferacji, migracji i różnicowaniu komórek nerwowych oraz tworzeniu sieci neuronalnych. Nieprawidłowa aktywność proteaz w obrębie macierzy zewnątrzkomórkowej hipotetycznie może zaburzać strukturę i funkcję sieci neuronalnych, prowadząc do ujawniania się dysfunkcji poznawczych i behawioralnych w zaburzeniach neurorozwojowych.

Słowa kluczowe: zaburzenia neurorozwojowe, neuroplastyczność, deficyty poznawcze, zachowania, dzieci

Summary

The neurodevelopmental disorders are characterized by behavioural disorganization, cognitive dysfunction and deficits of social communications which are present from early childhood. They consist, according to the DSM-V (2013) classification, of the intellectual disabilities, the autism spectrum disorder (ASD), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), specific learning disorder, motor disorders, stereotypic movement disorder, and communication disorders. Symptoms of this disorders are present from the beginning of development, and frequently many of them with varying intensity occur together and their clinical picture may change with increasing age. Despite intensive research, brain mechanisms that underlie cognitive and behavioural deficits remain unclear. According to modern concepts, the plasticity is the property of the nervous system which is responsible for the processes of learning, memory, self-regulation and adaptation to changing environmental conditions. Dynamic processes associated with remodelling of neuronal connectivity in the developing brain are the result of the interaction of genetic and environmental factors. Recent decades have brought a lot of evidence pointing to a part of the extracellular matrix (ECM) in the process of synaptic plasticity of the nervous system. Bidirectional nature of synaptic plasticity involves maturation and elimination of synaptic connections. The proteolysis of extracellular matrix during early development of the nervous system appears to play a key role in the proliferation, migration and differentiation

of nerve cells and the formation of neural networks. Hypothetically distorted activity of ECM proteases may interfere structure and function of the neural network and create of symptoms of neurodevelopmental disorders.

Key words: neurodevelopmental disorders, neuroplasticity, cognitive dysfunction, behaviours, children

WSTĘP

Grupa zaburzeń ujawniających się we wczesnym okresie rozwojowym została ujęta w DSM-V (APA, 2013) jako zaburzenia neurorozwojowe. Wśród fenotypów nozologicznych wyodrębniono m.in. niepełnosprawność intelektualną (1%), spektrum zaburzeń autystycznych (*autism spectrum disorder*, ASD) (1%), zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) (5%), specyficzne trudności w nauce (5–15%), zaburzenia motoryki oraz zaburzenia komunikacji.

Różne fenotypy zaburzeń neurorozwojowych często współwystępują ze sobą, a stopień nasilenia deficytów poznawczych, nieprawidłowych zachowań oraz dysfunkcji w zakresie komunikacji i umiejętności społecznych może zmieniać się z wiekiem⁽¹⁾. Wiele ostatnich badań wskazuje, że zaburzone funkcjonowanie społeczne dzieci z ADHD może być etiologicznie powiązane ze spektrum zaburzeń autystycznych⁽²⁾, z drugiej strony objawy o charakterze nadmiernej aktywności ruchowej, impulsywności, niepokoju występują często obok osiowych objawów autyzmu^(3,4).

HIPOTETYCZNA ROLA NEUROPLASTYCZNOŚCI W PATOGENEZIE ZABURZEŃ NEUROROZWOJOWYCH

Mimo że deficyty poznawcze i objawy behawioralne są intensywnie badane i dobrze udokumentowane, procesy i mechanizmy mózgowe, które leżą u podstaw tych zaburzeń, nadal pozostają niejasne. Badania neuropsychologiczne sugerują szereg nieprawidłowości związanych z przetwarzaniem i przechowywaniem informacji w mózgu^(5–7), które mogą być wynikiem zaburzonej neuroplastyczności⁽⁸⁾. Według współczesnych koncepcji plastyczność jest tą właściwością układu nerwowego, która umożliwia procesy uczenia się, zapamiętywania, samoregulacji oraz adaptacji⁽⁹⁾. Ostatnie dekady przyniosły wiele dowodów wskazujących na udział macierzy zewnątrzkomórkowej (*extracellular matrix*, ECM) w procesach plastyczności synaptycznej układu nerwowego^(10,11). Podczas wczesnego rozwoju ECM odgrywa kluczową rolę w proliferacji, migracji i różnicowaniu komórek nerwowych oraz tworzeniu sieci neuronalnych^(10,12). W dojrzałym mózgu ECM nie tylko wspomaga mechanicznie komórki nerwowe, ale ulegając ciągłej przebudowie pod wpływem różnych bodźców, bierze udział w procesach plastyczności strukturalnej oraz regulacji metabolizmu neuronów i gleju⁽¹¹⁾.

Modyfikacja ECM w układzie nerwowym zachodzi pod wpływem różnych proteaz wydzielanych przez neurony i komórki glejowe. Metaloproteiny macierzy (*matrix metalloproteinases*, MMP) odgrywają istotną rolę w remodelowaniu ECM w różnych stanach fizjologicznych oraz patologicznych^(10,12–14). Prawidłowa aktywność metaloproteinaz jest szczególnie istotna we wczesnym okresie życia, kiedy połączenia między neuronami wymagają precyzyjnego dostrojenia^(9,15).

Metaloproteinaza 9 (MMP-9), ze względu na szerokie spektrum substratowe, wydaje się odgrywać istotną rolę w powstawaniu objawów zaburzeń neurorozwojowych. Badania na modelach zwierzęcych wskazują na udział MMP-9 w tworzeniu połączeń synaptycznych, modelowaniu mielinizacji układu nerwowego, tworzeniu patologicznej plastyczności w procesie epileptogenezy^(16–18). W wielu badaniach klinicznych zwrócono uwagę na udział MMP-9 w stanach zapalnych, chorobach autoimmunologicznych, przerzutach nowotworowych, zaburzeniach neurodegeneracyjnych^(12–14,19–21) oraz możliwą rolę tego enzymu w reorganizacji ECM po urazach układu nerwowego^(12,22,23). Pojedyncze doniesienia sugerują związek podwyższonej aktywności MMP-9 z chorobą dwubiegunową, autyzmem i objawami ADHD^(24–26).

Wzrost aktywności tej metaloproteiny w procesach zapalnych, hipoksji czy urazach mózgu może prowadzić do dysfunkcji bariery krew–mózg^(22,27–29). Mogłoby to potwierdzać hipotezę o wpływie w okresie prenatalnym czynników środowiskowych, takich jak infekcje wirusowe, niedotlenienie, neurotoksyny, nikotyna i alkohol, na wzrost ekspresji MMP-9, a w konsekwencji na powstawanie różnych objawów z obszaru zaburzeń neurorozwojowych^(29–33).

W ostatnich latach badano zależność między podwyższoną aktywnością MMP-9 i objawami autyzmu^(4,25). Uważa się, że objawy powiązane z autyzmem mogą wynikać z nieprawidłowych połączeń synaptycznych w zespole kruchego chromosomu X (*fragile X syndrome*, FXS)^(25,34–36). Podwyższoną aktywność MMP-9 oraz nieprawidłowe dojrzewanie kolców dendrytycznych, biorących udział w powstawaniu synaps, stwierdzono w hipokampie mysiego modelu FXS – knockout FMR1^(34,37,38). Gen *FMR1* (upośledzenia umysłowego) w zespole kruchego chromosomu X jest odpowiedzialny za syntezę białka FMRP, które hamuje aktywność MMP-9^(25,34). Prawdopodobnie mutacja FXS (>200 powtórzeń CGG) zaburza hamowanie MMP-9 przez FMRP, prowadząc do ujawniania się różnorodnych objawów fenotypowych, takich jak autyzm, zaburzenia uwagi, nadpobudliwość, impulsywność czy niepełnosprawność intelektualna^(4,25,39). Zastosowanie minocykliny, która hamuje

aktywność MMP-9, powoduje zmniejszenie tych objawów u pacjentów z zespołem FXS^(25,34,37). Wykazano również, że minocyklina wpływa na dojrzewanie kolców dendrytycznych hipokampa w modelu zwierzęcym^(4,34,38), co potwierdza hipotezę o nieprawidłowej aktywności MMP-9.

WNIOSKI

Mimo że wiedza dotycząca znaczenia neuroplastyczności w powstawaniu zaburzeń neurorozwojowych pozostaje niepełna, aktywność proteolityczna MMP-9 w procesach przebudowy sieci neuronalnych mózgu podczas ontogenezy wydaje się ważna. Mechanizmy prowadzące do wzrostu aktywności MMP-9 w krytycznych okresach rozwojowych wymagają dalszych badań w celu określenia potencjalnego wpływu tego enzymu na zaburzenia rozwoju układu nerwowego u dzieci. Pełne wyjaśnienie roli zaburzonej neuroplastyczności może mieć kluczowe znaczenie dla naszego zrozumienia dysfunkcji poznawczych i behawioralnych oraz poszukiwania nowych strategii leczenia zaburzeń neurobehawioralnych.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

- American Psychiatric Association: *Diagnosics and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, DSM-V*. Washington, DC, London 2013.
- van der Meer J.M., Oerlemans A.M., van Steijn D.J. i wsp.: Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2012; 51: 1160–1172.
- Sikora D.M., Vora P., Coury D.L., Rosenberg D.: Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2012; 130 (supl. 2): S91–S97.
- Wang L.W., Berry-Kravis E., Hagerman R.J.: Fragile X: leading the way for targeted treatments in autism. *Neurotherapeutics* 2010; 7: 264–274.
- Halperin J.M., Trampush J.W., Miller C.J. i wsp.: Neuropsychological outcome in adolescents/young adults with childhood ADHD: profiles of persisters, remitters and controls. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2008; 49: 958–966.
- Willcutt E.G., Doyle A.E., Nigg J.T. i wsp.: Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1336–1346.
- Kelly A.M., Uddin L.Q., Biswal B.B. i wsp.: Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *Neuroimage* 2008; 39: 527–537.
- Rapoport J.L., Gogtay N.: Brain neuroplasticity in healthy, hyperactive and psychotic children: insights from neuroimaging. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 181–197.
- Fujioka H., Dairyo Y., Yasunaga K., Emoto K.: Neural functions of matrix metalloproteinases: plasticity, neurogenesis, and disease. *Biochem. Res. Int.* 2012; 2012: 789083.
- Ethell I.M., Ethell D.W.: Matrix metalloproteinases in brain development and remodeling: synaptic functions and targets. *J. Neurosci. Res.* 2007; 85: 2813–2823.
- Dityatev A., Schachner M., Sonderegger P.: The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11: 735–746.
- Verslegers M., Lemmens K., Van Hove I., Moons L.: Matrix metalloproteinase-2 and -9 as promising benefactors in development, plasticity and repair of the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2013; 105: 60–78.
- Yong V.W., Power C., Forsyth P., Edwards D.R.: Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 502–511.
- Nakada M., Okada Y., Yamashita J.: The role of matrix metalloproteinases in glioma invasion. *Front. Biosci.* 2003; 8: 261–269.
- Murase S., Owens D.F., McKay R.D.: In the newborn hippocampus, neurotrophin-dependent survival requires spontaneous activity and integrin signaling. *J. Neurosci.* 2011; 31: 7791–7800.
- Bozdagi O., Nagy V., Kwei K.T., Huntley G.W.: In vivo roles for matrix metalloproteinase-9 in mature hippocampal synaptic physiology and plasticity. *J. Neurophysiol.* 2007; 98: 334–344.
- Court F.A., Zamboni D., Pavoni E. i wsp.: MMP2-9 cleavage of dystroglycan alters the size and molecular composition of Schwann cell domains. *J. Neurosci.* 2011; 31: 12208–12217.
- Takács E., Nyilas R., Szepesi Z. i wsp.: Matrix metalloproteinase-9 activity increased by two different types of epileptic seizures that do not induce neuronal death: a possible role in homeostatic synaptic plasticity. *Neurochem. Int.* 2010; 56: 799–809.
- Duran-Vilaregut J., del Valle J., Manich G. i wsp.: Role of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in striatal blood-brain barrier disruption in a 3-nitropropionic acid model of Huntington's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 525–537.
- Gaudet J.G., Yocum G.T., Lee S.S. i wsp.: MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery. *J. Clin. Neurosci.* 2010; 17: 436–440.
- Lim N.K., Villemagne V.L., Soon C.P. i wsp.: Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011; 26: 779–786.
- Leonardo C.C., Hall A.A., Collier L.A. i wsp.: Inhibition of gelatinase activity reduces neural injury in an *ex-vivo* model of hypoxia-ischemia. *Neuroscience* 2009; 160: 755–766.
- Candelario-Jalil E., Thompson J., Taheri S. i wsp.: Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2011; 42: 1345–1350.
- Rybakowski J.K., Remlinger-Molenda A., Czech-Kucharska A. i wsp.: Increased serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in young patients during bipolar depression. *J. Affect. Disord.* 2013; 146: 286–289.
- Paribello C., Tao L., Folino A. i wsp.: Open-label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurol.* 2010; 10: 91.
- Kadziela-Olech H., Cichocki P., Chwieńko J. i wsp.: Serum matrix metalloproteinase-9 levels and severity of symptoms in boys with attention deficit hyperactivity disorder ADHD/hyperkinetic disorder HKD. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2014. DOI: 10.1007/s00787-014-0533-z.
- Rosenberg G.A., Estrada E.Y., Mobashery S.: Effect of synthetic matrix metalloproteinase inhibitors on lipopolysaccharide-induced blood-brain barrier opening in rodents: differences in response based on strains and solvents. *Brain Res.* 2007; 1133: 186–192.
- Shukla V., Kumar Shakya A., Dhole T.N., Misra U.K.: Upregulated expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in BALB/c mouse brain challenged with Japanese encephalitis virus. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19: 241–254.
- Muradashvili N., Benton R.L., Saatman K.E. i wsp.: Ablation of matrix metalloproteinase-9 gene decreases cerebrovascular

- permeability and fibrinogen deposition post traumatic brain injury in mice. *Metab. Brain Dis.* 2014. DOI: 10.1007/s11011-014-9550-3.
30. Stolp H.B., Dziegielewska K.M., Ek C.J. i wsp.: Long-term changes in blood-brain barrier permeability and white matter following prolonged systemic inflammation in early development in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: 2805–2816.
 31. Tong W., Chen W., Ostrowski R.P. i wsp.: Maternal hypoxia increases the activity of MMPs and decreases the expression of TIMPs in the brain of neonatal rats. *Dev. Neurobiol.* 2010; 70: 182–194.
 32. Svedin P., Hagberg H., Sävman K. i wsp.: Matrix metalloproteinase-9 gene knock-out protects the immature brain after cerebral hypoxia-ischemia. *J. Neurosci.* 2007; 27: 1511–1518.
 33. Bednarek N., Svedin P., Garnotel R. i wsp.: Increased MMP-9 and TIMP-1 in mouse neonatal brain and plasma and in human neonatal plasma after hypoxia-ischemia: a potential marker of neonatal encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2012; 71: 63–70.
 34. Dziembowska M., Pretto D.I., Janusz A. i wsp.: High MMP-9 activity levels in fragile X syndrome are lowered by minocycline. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013; 161A: 1897–1903.
 35. Lai K.O., Ip N.Y.: Structural plasticity of dendritic spines: the underlying mechanisms and its dysregulation in brain disorders. *Biochim. Biophys. Acta* 2013; 1832: 2257–2263.
 36. de Vrij F.M., Levenga J., van der Linde H.C. i wsp.: Rescue of behavioral phenotype and neuronal protrusion morphology in *Fmr1* KO mice. *Neurobiol. Dis.* 2008; 31: 127–132.
 37. Janusz A., Milek J., Perycz M. i wsp.: The Fragile X mental retardation protein regulates matrix metalloproteinase 9 mRNA at synapses. *J. Neurosci.* 2013; 33: 18234–18241.
 38. Bilousova T.V., Dansie L., Ngo M. i wsp.: Minocycline promotes dendritic spine maturation and improves behavioural performance in the fragile X mouse model. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 94–102.
 39. Hagerman R., Hoem G., Hagerman P.: Fragile X and autism: intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Mol. Autism* 2010; 1: 12.