



EVIDENZA DI TOSSICITA', STRESS OSSIDATIVO E INSULTO NEURONALE NELL'AUTISMO

Janet K. Kern, Anne M. Jones

**Dipartimento di Psichiatria, Università del Texas Southwestern Medical Center di
Dallas, Dallas, Texas, USA**

Secondo l' Autism Society of America, oggi l'autismo è considerato una epidemia. L'aumento dell'incidenza dell'autismo rivelato da studi epidemiologici e dai dati del governo comporta l'importanza di fattori esterni o ambientali che possono essere cambiati. Questo articolo discute l'evidenza del fatto che alcuni bambini con autismo possono essere diventati autistici per la morte di cellule neuronali o per danni cerebrali avvenuti talvolta dopo la nascita come risultato di un insulto e descrive l'ipotesi che la tossicità e lo stress ossidativo possano essere una causa di danno neuronale nell'autismo. L'articolo descrive prima il danno nelle cellule Purkinje trovato nell'autismo, la fisiologia e la vulnerabilità di queste cellule e l'evidenza di danno cellulare postnatale. Secondo, l'articolo descrive l'aumento del volume cerebrale nell'autismo e come possa essere relativo al danno alle cellule Purkinje. Terzo, tratta l'evidenza per la tossicità e lo stress ossidativo e discute il possibile coinvolgimento del glutathione. Infine, l'articolo discute cosa può essere avvenuto nel corso dello sviluppo e i fattori multipli che possono aver interagito e reso questi bambini più vulnerabili alla tossicità, allo stress ossidativo e al danno neuronale. L'autismo è un disordine neurologico che impedisce ad una persona di operare normalmente. I principali problemi in questo disordine multifattoriale sono anormalità comportamentale, limitazioni sociali, anormalità nei processi sensoriali e incapacità di comunicare. Secondo l'Autism Society of America (ASA), l'autismo o i disordini dello spettro autistico (ASD) devono oggi essere considerati un'epidemia. Si ritiene che circa un milione e mezzo di Americani - bambini ed adulti - ha oggi l'autismo e, sfortunatamente, questo numero sta incrementando. Sulla base di statistiche dell'U.S. Department of Education (USDE) e di altri enti governativi l'autismo sta crescendo del 10-17% all'anno (USDE, 2003). Studi condotti negli anni '80 stimavano che l'autismo si verificasse su 1 bambino ogni 1000 (Bryson et al., 1988; Sugiyama and Abe, 1989). Uno studio del 1999 riferiva invece una incidenza dell'autismo di 1 bambino ogni 333 (Baird et al., 2001) ed un altro studio del 2003 riferiva di 3.4 casi su 1000 bambini (Yeargin-Allsopp et al., 2003). Il Center for Disease Control (CDC), nel Novembre 2004, riporta che l'incidenza varia in un range da 2 a 6 bambini ogni 1.000 (CDC, 2004). Anche i dati del California Department of Developmental Services confermano che l'autismo sta crescendo (Chakrabarti and

www.emergenzaAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e non deve essere preso come consiglio medico.
Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

Fombonne, 2001; California DDS, 1998). L'aumento della consapevolezza pubblica e l'allargamento dei criteri di valutazione potrebbero essere fattori contributivi, ma l'aumento sostanziale nell'incidenza dell'autismo rivelato da studi epidemiologici e dai dati del governo implica l'importanza di fattori esterni o ambientali che possono essere cambiati.(USDE, 2003; Chakrabarti and Fombonne, 2001; Palmer et al., 2006). La causa dell'autismo a oggi non è conosciuta. Inoltre non si sa se i problemi neurologici sono originali o se un altro sistema è malfunzionante e danneggia il sistema neurologico. Studi biomedici sull'autismo hanno rivelato una varietà di anomalie, non solo nel sistema neurologico(Courchesne, 1991, 1995; Kemper & Bauman, 1993), ma anche in quello immunitario (Cohly and Panja, 2005; Warren et al., 1990, 1992, 1995) e digestivo (Horvath et al., 1998; Furlano et al., 2001; Molloy and Manning-Courtney, 2003). Sono stati trovati anormali indicatori metabolici, come bassi livelli nel plasma di solfato inorganico e deficienze di sulfuro ossidazione (Waring and Klovrsza, 2000; Waring and O'Reilly, 1990; Alberti et al., 1999). Ci sono stati anche studi che suggeriscono in questa popolazione tossicità, specificatamente i precursori fenolici, tra cui il trimethylbenzene,ethylbenzene, xylene, toluene, and styrene (Edelson and Cantor, 1998), e vari metalli pesanti come mercurio, piombo, bismuto, cadmio e arsenico (Lonsdale, 2002; Filipek et al., 1999;Eppright et al., 1996; Holmes et al., 2003). Recentemente sono anche stati trovati nei bambini con autismo diminuiti livelli di glutathione e aumentato stress ossidativo (James et al., 2004).Studi sui gemelli hanno trovato un maggiore livello di concordanza per i gemelli monozigoti se paragonati ai gemelli dizigoti, suggerendo una componente genetica come agente causativo(Bailey et al., 1995). Ma sebbene studi suggeriscono una forte influenza genetica, una suscettibilità genetica specifica rimane fortemente difficile da dimostrare (Trikalinos et al., 2006). Sono state formulate molte teorie riguardo alle cause dell'autismo. Per esempio, l'autismo è stato pensato essere dovuto ai vaccini per morbillo, parotite, rosolia (Wakefield et al., 1998, 2000; Wakefield, 2003), al mercurio nei vaccini (Bernard et al., 2002; McGinnis, 2001), ad una disfunzione del sistema immunitario (Cohly and Panja, 2005; Warren et al., 1990, 1992, 1995; Singh et al., 1993;Weizman et al., 1982), ad infezione fungale (Shaw et al., 1994; Shaw, 1996), a tossicità (McFadden,1996), ad anomalie metaboliche (Waring and Klovrsza, 2000; Waring and O'Reilly, 1990; Alberti et al., 1999)e a "leaky gut syndrome"o sindrome dell'intestino permeabile (Vantrappen and Geboes, 1993). Più recentemente, studi hanno suggerito che i diminuiti livelli di glutathione e l'aumento dello stress ossidativo possano aver giocato un importante ruolo nella patologia (James et al., 2004). Quale delle tante teorie possa essere corretta e/o come le varie teorie possano combinarsi insieme non è ancora chiaro. E' importante notare che queste teorie sono basate su piccoli studi ed è necessaria molta più ricerca.La diversità di queste scoperte e la loro varietà nei diversi pazienti suggerisce che i pazienti possano rispondere a differenti set di trattamento (Kern et al., 2001, 2002). Ad oggi, i trattamenti sono vari e piuttosto non promettenti. I due trattamenti più benefici, come riferito dai pazienti nei sondaggi dell' Autism Research Institute (ARI), sono la chelazione e una dieta senza glutine e caseina (ARI, 2006). Nessun trattamento ad oggi si può considerare curativo. Anche l'inizio dell'autismo non è chiaro. L'inizio della crescita anormale e dello sviluppo nel cervello nell'autismo non è noto. L'attuale pensiero di esperti

www.emergenzAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e **non** deve essere preso come consiglio medico. Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

in autismo, come Bauman et al. (1997), è che il momento dell'inizio del problema neurologico è prenatale, avvenendo prima della trentesima settimana di gestazione. Invece l'autismo comprende una popolazione eterogenea in quanto i genitori riferiscono sia che il loro bambino era anormale dalla nascita, sia che il bambino si stava sviluppando normalmente dopo la nascita, in genere fino a 15-24 mesi, e poi ha cominciato a regredire o a peggiorare (Filipek et al., 1999; Davidovitch et al., 2000; Tuchman, 1996; Kern, 2003). Viene riferita la perdita di abilità verbali, non verbali e sociali (Davidovitch et al., 2000; Kern et al., 2002; Goldberg et al., 2003). Per esempio uno studio di Goldberg et al. (2003) ha trovato che i bambini che perdono le abilità verbali lo fanno in media a 20.69 mesi; quelli che perdono le abilità non verbali lo fanno in media a 21.2 mesi, mentre le abilità sociali vengono perse in media a 18.9 mesi. Le informazioni fornite dai genitori di bambini che avevano uno sviluppo normale fino ad un inizio della malattia successivo, non combaciano con l'attuale idea del tempo di sviluppo neurologico dell'autismo risalente in tutti i casi a prima della nascita. E' convincente ritenere che alcuni di questi bambini sono diventati autistici per la morte di cellule neuronali o di danno cerebrale dopo la nascita come risultato di un insulto. (Rice and Barone, 2000; Makri et al., 2004).

Aumento del volume del cervello - Circonferenza della testa - Diminuzione delle cellule Purkinje (nel cervelletto)- Metalli pesanti

Un'altra anomalia neurologica trovata in persone con autismo è un aumento del volume del cervello. Molti studi hanno stabilito che il cervello nell'autismo è più grande (Courchesne et al., 2001; Hardan et al., 2001; Bailey et al., 1998; Aylward et al., 2002; Sears et al., 1999; Herbert et al., 2004; Piven et al., 1995, 1996; Sparks et al., 2002; Lotspeich et al., 2004). Per esempio, Aylward et al. (2002) completarono uno studio con Risonanza Magnetica di 67 bambini e adulti con autismo non ritardati mentalmente che vennero confrontate con quelle di 83 volontari sani. I bambini con autismo (fino a 12 anni) avevano cervelli che erano molto più grandi del gruppo di controllo. Invece le persone con autismo con più di 12 anni avevano un volume del cervello che non era diverso dal controllo. Interessantemente la circonferenza della testa nelle persone con autismo di tutte le età era maggiore, paragonata al controllo. Gli autori affermarono che ciò indicava che gli adolescenti e gli adulti con autismo avevano un cervello più grande da bambini e che mentre le persone normali hanno un aumento quantitativo della misura del cervello durante gli anni dell'adolescenza, le persone con autismo hanno invece in quegli anni una sua diminuzione quantitativa.

Aylward et al. (2002) chiamarono questo "normalizzazione del cervello" e suggerirono che il limite fosse ro i 12 anni. Gli autori dissero però che sarebbe occorso un campione più grande per determinare più chiaramente questo aspetto, specialmente dal momento che altri studi suggerivano invece una età più precoce in cui il cervello smetteva di aumentare anormalmente di volume.

L'evidenza evinta dallo studio sulle Risonanze Magnetiche di Courchesne et al. (2001) suggerisce che i bambini con autismo hanno alla nascita una normale circonferenza della

testa (che è indicativa di normale volume cerebrale), mentre dai 2 ai 4 anni di età il cervello si ingrossa. Courchesne e colleghi (2001) trovarono che il 90% dei bambini dello studio avevano il 18% in più di materia bianca, il 39% in più di materia bianca del cervelletto e il 12% in più di materia grigia corticale dai 2–3 anni di età.. Courchesne e colleghi (2001) affermarono che c'era una iniziale sovraccrescita seguita da una crescita successiva ritardata. Herbert et al. (2004) trovarono un inspiegabile aumento della materia bianca nelle rappresentazioni del loro studio che suggeriva un processo in sviluppo postnatale. Gli autori affermarono che il processo suggeriva una componente non assonale di materia bianca, forse la mielina. Altri autori hanno suggerito che l'aumento di volume fosse nella materia grigia (Lotspeich et al., 2004; Courchesne et al., 2003). Diversi studi hanno riportato che i bambini con autismo hanno statisticamente una circonferenza della testa significativamente più grande dei loro coetanei sani (Courchesne et al. 2001, 2003; Aylward et al., 2002; Fidler et al., 2000; Fombonne, 1999; Deutsch and Joseph, 2003) dai primi anni di vita (Courchesne et al., 2003). La ricerca indica che la circonferenza della testa è indicativa nei bambini del volume cerebrale (Bartholomeusz et al., 2002; Endres and Cohen, 2001; Tramo et al., 1998; Hamano et al., 1990; Herbert et al., 2004). C'è stato dibattito su quale fosse l'età in cui questo rapporto (circonferenza testa/volume cervello) non fosse più correlabile. Bartholomeusz et al. (2002) per esempio affermarono che la circonferenza della testa fosse un eccellente predittore del volume del cervello nei bambini da 1,7 a 6 anni di età, e solo un sufficiente predittore dopo i 6 anni.

Un aspetto che la perdita di cellule Purkinje e l'aumento del volume del cervello hanno in comune è che entrambi possono essere causati da fattori ambientali, specificatamente tossicità da metalli pesanti (Ross et al., 1996; Sorensen et al., 2000; Kenntner et al., 2001; Hossain et al., 2004; Stoev et al., 2003; Piao et al., 2005). I metalli pesanti si annidano nel cervello, producono degenerazione cellulare e diminuiscono la funzione cellulare (Kenntner et al., 2001; Olson et al., 1984).

Un recente ed importante studio condotto sui roditori mostra che il piombo induce il cervello ad aumentare di volume (Hossain et al., 2004). Questa scoperta era associata con un aumento 2-fold nel fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Il VEGF induce la migrazione endoteliale e la proliferazione, e l'edema vasogenico cerebrale. E' stato anche trovato che il cervelletto è suscettibile preferibilmente al piombo(le cellule Purkinje si trovano solo nel cervelletto). Gli autori affermano che questo potrebbe essere dovuto ad una ritardata post maturazione del cervelletto se paragonata al cervello (la suscettibilità al piombo diminuisce con l'età). Anche uno studio più vecchio di Sundstrom e Kalimo (1987) trovò che il cervelletto era suscettibile al piombo e, cosa molto interessante, verificò che il numero di cellule del corpo GFAPpositive era aumentato nella materia grigia del cervelletto in topi neonati esposti al piombo. Un'altra importante recente scoperta che quei topi che sono suscettibili (sensibilità-malattia autoimmune) ed esposti al mercurio dopo la nascita sviluppano un cervello ingrossato e sintomi simili all'autismo (Hornig et al., 2004). Un altro studio ha dimostrato che il conservante contenente ethylmercurio, il thimerosal, distrugge un altro fattore di crescita, il fattore insulin-like1 (IGF-1), e distrugge i segnali di crescita (Waly et al., 2004). Gli ioni metallo distruggono la normale attività dell'IGF-1 e l'attività di sintesi della methionina. Gli studi suggeriscono che i metalli tossici nel cervello

www.emergenzaAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e **non** deve essere preso come consiglio medico. Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

alterano la permeabilità, l'equilibrio dei fluidi, i fattori di crescita e i processi biochimici (Hornig et al., 2004; Quig, 1998; Hossain et al., 2004; Waly et al., 2004). I due studi menzionati prima, Courchesne et al. (2001) e Herbert et al. (2004), affermano che l'ingrandimento del tessuto cerebrale nell'autismo è indicativo di eccessiva crescita. Il possibile ruolo di fattori di crescita alterati, alterata permeabilità, proliferazione endoteliale o edema cerebrale nell'ingrossamento o nell' "eccessiva crescita" dei neuroni del tessuto non è stato definitivamente individuato. Bauman e Kemper (1994) trovarono che i neuroni erano ingrossati nei bambini con autismo, cosa che suggerisce edema.

Evidenza di tossicità da metalli pesanti

Esempi di metalli pesanti sono piombo (Pb), mercurio (Hg), cadmio (Cd), cobalto (Co), rame (Cu) e nickel (Ni) (Lopez-Artiguez and Repetto, 1993). I metalli sono contaminanti naturali che sono presenti ovunque nell'ambiente, sebbene l'industria moderna li abbia ulteriormente aumentati. Un report del Centers for Disease Control, per esempio, pubblicato nel 1991 riporta che 4 milioni di bambini in età prescolare negli Stati Uniti abbia livelli rialzati di piombo (CDC, 1991). Relazioni aneddotiche a diversi studi indicano che molti bambini con autismo hanno livelli anormali/tossici di metalli pesanti (Holmes et al., 2003; Lonsdale, 2002; Filipek et al., 1999; Eppright et al., 1996; Accardo et al., 1988; Wecker et al., 1985; Shearer et al., 1982). Per esempio, Filipek et al. (1999) trovarono che il 44% dei bambini autistici e psicotici hanno concentrazioni di piombo nel sangue maggiori che due deviazioni standard più alte della media. Sia Wecker et al. (1985) che Shearer et al. (1982) trovarono bassi livelli di cadmio nei capelli di bambini con autismo/ASD. Lonsdale (2002) scoprì che i bambini con autismo avevano una maggiore concentrazione di arsenico nelle loro urine rispetto al gruppo di controllo sano. In genere vengono riportati anormali livelli di mercurio, piombo, bismuto, cadmio e arsenico (Lonsdale, 2002; Filipek et al., 1999; Eppright et al., 1996; Holmes et al., 2003; Fido and Al-Saad, 2005; Wecker et al., 1985; Shearer et al., 1982). Vengono trovati alti in particolare i metalli sulfidril-reattivi (mercurio, cadmio, piombo e arsenico sono sulfidril-reattivi) (Lonsdale, 2002; Quig, 1998). Due studi di capitale importanza, Holmes et al. (2003) e Bradstreet et al. (2003), hanno influenzato le nostre conoscenze sui metalli tossici nell'autismo. Lo studio condotto da Holmes et al. (2003) su 94 bambini con autismo che erano per sesso ed età accoppiati a 45 di controllo, trovò che i capelli di primo taglio (le prime ciocche tagliate ai neonati) avevano livelli di mercurio che erano statisticamente di gran lunga inferiori a quelli del gruppo di controllo. I bambini con autismo che erano più gravi avevano i livelli più bassi e i bambini che erano meno gravi avevano livelli più alti. Lo studio ci fornì inoltre informazioni sui livelli di esposizione al Mercurio (basati sul consumo di pesce, esposizione al mercurio attraverso i vaccini e alle amalgame delle madri). I bambini con autismo avevano maggiori livelli di esposizione rispetto al controllo. Questo studio suggerì che i bambini con autismo non erano in grado di eliminare il Mercurio che invece si accumulava dentro di loro. Bradstreet et al. (2003) stabilì che quando bambini con ASD e

www.emergenzAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e **non** deve essere preso come consiglio medico. Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

bambini di controllo venivano trattati con dosi multiple di 2, 3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) (un agente chelante approvato dalla FDA), i bambini con ASD espellevano 5 volte più mercurio rispetto a quelli di controllo. L'evidenza degli studi di Holmes et al. (2003) e di Bradstreet et al. (2003) suggerisce che i bambini con autismo possono essere scarsi detossificatori relativamente ai bambini che si sviluppano normalmente. un recente studio completato da Palmer et al. (2006) ha stabilito che , in Texas, per ogni 1000 pound di mercurio rilasciato nell'ambiente, c'era un incremento del 61% nell'incidenza dell'autismo. Questo studio fu uno dei primi a mostrare una correlazione tra mercurio rilasciato nell'ambiente e incidenza di autismo. E' importante notare che il mercurio inalato è assorbito quasi completamente dai polmoni e attraversa sia la placenta che la barriera ematoencefalica (Berlin et al., 1969; Yokel et al., 2006). Ulteriore evidenza di una tossicità ai metalli pesanti viene dall' Autism Research Institute. L' Autism Research Institute ha raccolto dati da più di 22.300 genitori di bambini con autismo sugli effetti comportamentali degli interventi biomedici. I sondaggi riguardano un elenco di 45 farmaci , 23 supplementi non-farmaci o trattamenti biomedici e 9 diete speciali. E' stato chiesto ai genitori di classificare i trattamenti su una scala di 6 punti. Di queste 77 scelte, i genitori hanno classificato come il più alto il trattamento di chelazione (o di rimozione dei metalli pesanti) Il 76% dei genitori ha detto che il proprio bambini "è stato meglio" con questo trattamento. Il secondo trattamento è stato la dieta senza glutine e caseina al 65% (ARI, 2006).

Metalli pesanti e Stress Ossidativo

C'è una correlazione particolarmente negativa tra livelli di glutathione (GSH) e stress ossidativo associato con esposizione a metalli tossici. Il GSH si trova in quasi tutte le cellule del corpo ed è responsabile dell'eliminazione dei metalli tossici; il GSH sarà descritto più dettagliatamente in un paragrafo successivo. L'esposizione a metalli tossici danneggia i livelli di glutathione. In particolare l'esposizione all'arsenico diminuisce il livello di GSH e aumenta la perossidazione lipidica nei topi. Interessantemente i topi che sono pretrattati con precursori di GSH prima dell'esposizione all'arsenico reagiscono meglio riguardo al mantenere i livelli di GSH e ridurre la perossidazione lipidica (Osbaldo et al., 1995). Il mercurio e il cadmio hanno alta affinità per il GSH. Questi metalli si legano irreversibilmente con il GSH, e poi la molecola congiunta metallo-GSH viene escreta (Quig,1998; Zalups and Lash, 1996). Quando il sistema antiossidante GSH è compromesso i metalli rimangono invece nel cervello (Quig, 1998).

www.emergenzaAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e **non** deve essere preso come consiglio medico.
Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

Stress ossidativo e perossidazione lipidica

Le cellule usano nutrienti ed ossigeno per produrre energia. I tipi di ossigeno reattivo (ROS) sono un sottoprodotto naturale del normale metabolismo dell'ossigeno. I ROS sono atomi instabili e sono dannosi perchè posseggono un elettrone libero che si accoppierà "appropriandosi" di un elettrone. Questo produce la distruzione di altre molecole e danneggia le cellule (Gutman, 2002). La relazione tra perossidazione lipidica e ROS è ben dimostrata (Efe et al., 1999). Eccessivo ROS porta a perossidazione lipidica nelle membrane e questo, successivamente, porta alla perdita di integrità delle membrane e della loro fluidità che alla fine porta alla morte della cellula (Esterbauer et al., 1991). I neuroni sono particolarmente vulnerabili all'attacco dei radicali liberi. Una eccessiva esposizione o una inadeguata risposta ai radicali liberi induce la morte neuronale (Jesberger and Richardson, 1991). Maugeri et al. (2004) trovarono una correlazione negativa tra livelli di radicali liberi e abilità cognitiva nelle persone anziane. Sia una incrementata perossidazione lipidica (Bilici et al., 2001; Ozcan et al., 2004) che lo stress ossidativo (Khanzode et al., 2003) sono dannose per la cellula e in particolar modo per le membrane cellulari. Il glutathione è il componente che protegge contro la perossidazione lipidica e lo stress ossidativo (Lenzi et al., 1994; Shi et al., 1998). Uno studio condotto da Lenzi e colleghi (1994) ha stabilito che il glutathione non solo riduce la perossidazione lipidica e lo stress ossidativo (Roy et al., 2000), ma anche annulla parte del danno della membrana cellulare (Lenzi et al., 1994). Un altro studio più recente ha dimostrato che il glutathione ha proprietà neuroprotettive e riduce la neuropatia (Casinu et al., 2002). Uno studio eseguito da Smyth et al. (1997) ha trovato anche che aumentando i livelli di glutathione migliorava l'abilità nella concentrazione nei pazienti affetti da cancro. Come menzionato le cellule Purkinje (le cellule che sono state trovate essere ridotte nei bambini con autismo) sono vulnerabili allo stress ossidativo. Lo stress ossidativo causa la morte delle cellule Purkinje e ne riduce il numero (Heaton et al., 2000; Chen et al., 2003; Yamashita et al., 2000; Barlow et al., 1999). Cosa importante è che la ricerca ha trovato che la somministrazione di un antiossidante protegge le cellule Purkinje superstiti dallo stress ossidativo (Chen et al., 2003; Heaton et al., 2000).

Evidenza di mancanza di glutathione e stress ossidativo nei bambini con autismo

Cinque recenti studi hanno mostrato che lo stress ossidativo e/o la perossidazione lipidica sono maggiori nell'autismo (Yorbik et al., 2002; Chauhan et al., 2004; Zoroglu et al., 2004, James et al., 2004; Sogut et al., 2003). Sogut e colleghi (2003) e Zoroglu e colleghi (2004), hanno trovato un maggiore stress ossidativo e antiossidanti enzimatici in bambini con autismo paragonati ad un gruppo di controllo normale, uguale per sesso ed età. Sogut e colleghi (2003) hanno trovato che i bambini con autismo hanno livelli maggiori nelle cellule rosse del sangue di ossido nitrico e di glutathione perossidase. Zoroglu e colleghi (2004) hanno trovato aumentato ossido nitrico nelle cellule rosse del sangue e aumentato livello di sostanze thiobarbituriche acido-reattive. Chauhan e colleghi (2004) hanno trovato che la perossidazione lipidica era aumentata e le proteine antiossidanti diminuite nei bambini con autismo. Inoltre, e ancora più importante, c'era una correlazione tra la diminuzione delle proteine antiossidanti e la perdita di capacità precedentemente acquisite. Specificatamente, i livelli di proteine antiossidanti (siero ceruloplasmina e transferrina) erano ridotte ancora maggiormente nei bambini che avevano perso abilità precedentemente acquisite. I bambini con autismo che non erano regrediti e i bambini del gruppo di controllo avevano invece livelli simili. Queste scoperte implicano un possibile ruolo dello stress ossidativo nello sviluppo dei sintomi clinici dell'autismo regressivo. James et al. (2004) trovarono più bassi livelli di glutathione plasmatico e più alta concentrazione di glutathione ossidata nei bambini con autismo rispetto al gruppo di controllo. Il più basso rapporto di ossidoriduzione di glutathione ridotta rispetto a glutathione ossidata indica un incremento dello stress ossidativo. Anche James et al. (2004) trovarono che i livelli di cisteina plasmatica erano più bassi nei bambini con autismo e, come detto prima, la cisteina è il precursore della glutathione. Nello studio di James et al. (2004), 19 dei 20 children avevano perduto capacità precedentemente acquisite. James et al. (2004) affermarono che l'aumentata suscettibilità dello stress ossidativo (ambientale, intracellulare o entrambi) e la danneggiata capacità di metilazione possono avere un ruolo nello sviluppo dei sintomi clinici dell'autismo regressivo. Altra evidenza per una mancanza di glutathione è nella patologia vista nell'autismo. Bassi livelli di glutathione possono essere alla base di molte delle anomalie sistematiche associate con l'autismo. Nell'autismo c'è evidenza per:

- (1) stress ossidativo e perossidazione lipidica
- (2) tossicità, come ai composti fenolici (Edelson and Cantor, 1998) e ai metalli tossici (Lonsdale, 2002; Filipek et al., 1999; Eppright et al., 1996; Holmes et al., 2003);
- (3) difunzioni immunitarie, come risposte immunitarie danneggiate o alterate e disregolazione delle citochine immunitarie infiammatorie (Cohly and Panja, 2005; Warren et al., 1990, 1992, 1995)

www.emergenzAutismo.org

*Il presente documento ha scopo esclusivamente informativo e **non** deve essere preso come consiglio medico. Può essere copiato e distribuito senza essere modificato, per usi non commerciali, nel rispetto delle norme sul copyright*

- (4) danneggiata integrità gastrointestinale, come patologie epiteliali e aumentata permeabilità intestinale (D'Eufemia et al., 1996; Wakefield et al., 1998, 2000; Furlano et al., 2001; Horvath et al.1999).

Il glutathione è importante in ognuno di questi processi patologici. La seguente sezione descrive che cosa è il glutathione e in che modo è coinvolto in questi processi fisiologici.

Glutathione: struttura e funzione

Il Glutathione (GSH), o 2-amino-5-{[2-[(carboxymethyl)amino]-1-(mercaptomethyl)-2-oxoethyl]amino}-5-oxopentanoic acid, è una piccola proteina fatta da tre amminoacidi: glicina, cisteina e acido glutamico. Il Glutathione è un termine generale per indicare il glutathione sulfidril, e da qui l'abbreviazione GSH. Il GSH è un tiolo, e perciò contiene zolfo (Sen, 1997). La catena laterale con il sulfidril residuo (-SH; zolfo e idrogeno) che è sulla parte cisteina della molecola è responsabile della maggior parte delle sue proprietà fisiologiche (Sen, 1997). [Una catena laterale è una parte della molecola attaccata ad una struttura centrale.]

Il gruppo sulfidrilico residuo è la parte attiva della molecola (Gutman, 2002). Cosa importante i metalli sulfidril reattivi (mercurio, arsenico, piombo e cadmio) si legano con alta affinità al gruppo sulfidrilico (Quig, 1998).

La funzione principale del GSH può essere divisa in 3 categorie: (1) antiossidante, (2) detossificante e (3) intensificatore del sistema immunitario (Gutman, 2002; Bounous et al., 1993). Il GSH è definito il principale antiossidante perchè è responsabile non solo del metabolismo della idroperossidazione e per la diretta deossidazione delle specie di ossigeno reattive, ma è anche necessario per la rigenerazione di altri antiossidanti come la VIT C ed E (Sen, 1997; Baruchel et al., 1998; Gutman, 2002). Il GSH è importante nella riduzione dello stress ossidativo e lavora donando un elettrone ai radicali liberi, neutralizzandoli (Gutman, 2002).

E' il principale fattore protettivo nella cellula. Il GSH è anche importante nella detossificazione dagli xenobiotici (sostanze chimiche che sono estranee al sistema biologico, come per esempio i metalli pesanti). Per esempio, Keith et al. (1997) hanno esaminato l'efficacia dei chelatori nella rimozione del mercurio dai reni del coniglio. Il GSH è stato efficace quasi quanto i più potenti chelatori 2, 3-dimercaptosuccinico acid (DMSA) e 2, 3-Dimercaptopropane- 1 – sulfonate (DMPS). Dopo 3 ore, il DMPS ne aveva rimosso il 95%, il DMSA il 87% e il GSH il 75%. Inoltre, il GSH aveva rimosso il mercurio senza gli effetti negativi della rimozione anche dello zinco notati con gli altri chelatori. Il GSH è fondamentale per la regolazione, la risposta e il mantenimento del sistema immunitario (Bounous and Molsen, 2003). Il GSH regola gli effetti delle citochine infiammatorie (Ho and Douglas, 1992). Il GSH è anche importante per il mantenimento dell'integrità gastrointestinale e nella regolazione della proliferazione cellulare (Sen, 1997).

Ciclo negativo

Come menzionato prima, la mancanza di glutathione può essere attribuita ad esposizione a metalli tossici che aumentano il bisogno di glutathione stesso o inibiscono la sua formazione (White et al., 1995). Inoltre possono anche abbassarne i livelli infezioni, allergie, stress ed una dieta povera (Gutman, 2002). Sfortunatamente, quando il corpo comincia ad avere un abbassamento del glutathione, il danno o l'insulto che accadono di conseguenza aumenta il bisogno di glutathione innestando un ciclo negativo.

Fattori che possono interagire

Dopo la nascita, l'esposizione di un bambino a metalli pesanti e a sostanze xenobiotiche, se il bambino ha capacità di detossificazione limitate o compromesse, può causare generalmente accumulo. Questi livelli possono infatti accumularsi e raggiungere una "massa critica" che causa stress ossidativo, scompensi e danni neurologici. Ciò potrebbe portare a perdita di cellule e perdita di abilità precedentemente acquisite. Una domanda da porsi è perchè alcuni bambini sono più vulnerabili agli insulti neurologici di altri. Può essere che siano coinvolti diversi fattori e come si combinino questi fattori è importante. Primo fattore è l'età in cui avviene l'insulto. L'impatto dei composti ambientali nel corpo è una funzione dell'età di sviluppo (Makri et al., 2004). Neonati e tessuti fetali sembrano essere i meno resistenti ad alcuni effetti tossici rispetto ai bambini più grandi e agli adulti (Graeter and Mortesen, 1996). Una più alta quantità di piombo per esempio è assorbita attraverso il tratto gastrointestinale dai bambini rispetto agli adulti. Nei topi, per esempio, la via principale di eliminazione del methylmercurio è con lo scaricare le tossine nella bile. Nei neonati di topo, questa capacità di eliminare il mercurio nella bile si sviluppa tra le 2 e le 4 settimane di età ed è correlata con l'aumento dell'abilità del fegato in siluppo di secernere il glutathione nella bile. Prima delle 2 e 4 settimane, essi sono molto più vulnerabili alla tossicità del mercurio (Ballatori and Clarkson, 1982).

La predisposizione genetica è un altro fattore nella vulnerabilità all'insulto. Uno dei migliori esempi in questo è la Gulf War Syndrome (sindrome della Guerra nel Golfo). Alcuni soldati durante la prima Gulf War furono esposti a neurotossine e in alcuni casi si ebbero effetti mortali. L'evidenza del lavoro di Haley e colleghi (1999) ci ha mostrato che una differenza stava nelle capacità di detossificazione dei diversi soldati relativa all'attività enzimatica, comprendente il gene paraoxonase/arylesterase 1 (PON1). Un altro esempio è uno studio di Ghosh et al. (2005) che ha stabilito che anche se tutti sono suscettibili all'arsenico, alcune persone hanno una maggiore suscettibilità genetica di altre a seconda della presenza o dell'assenza di un gene chiamato GSTM1.

Possono anche giocare un ruolo nella vulnerabilità all'insulto stress e altre malattie. Per esempio, si ritiene che bambini che sono sotto antibiotico nel momento dell'esposizione al metallo pesante siano più suscettibili al danno; Rowland et al. (1980) hanno dimostrato che nei topi gli antibiotici orali inibiscono notevolmente l'escrezione del mercurio a 1/10 del normale. Lo stress sul corpo, come una infezione, produce bisogni addizionali che possono condurre ad una maggiore vulnerabilità (Morton et al., 1991; Ulrich, 1997). Una combinazione di predisposizione genetica e un fattore di stress (per es. una infezione) può incrementare l'impatto dell'insulto. Un esempio di questo è il disordine metabolico glutaric aciduria, type I. I bambini con questa insufficienza metabolica (vista in genere negli Amish) si sviluppano normalmente finchè sopraggiunge qualche insulto o stress, come infezioni, febbre, ecc. Durante il periodo dello stress, l'insufficienza metabolica alla base non può essere compensata e il bambino comincia a ricevere un danno cerebrale come conseguenza di accumulo tossico. Il danno neurologico si manifesta con ritardo mentale, paralisi cerebrale e/o encefalopatia (Morton et al., 1991; Ulrich, 1997).

Anche l'ambiente può giocare un ruolo importante. Per esempio, lo studio menzionato prima di Palmer e colleghi (2006) stabilì che più mercurio era nell'aria, più l'incidenza di autismo era maggiore. E' noto che bambini che vivono in abitazioni vecchie tinteggiate con pitture a base di piombo sono più facilmente tossici al mercurio.(CDC, 1991).

La dieta è un altro fattore rilevante. Kidd (2002) trovò che la glutamina (un componente del GSH) è bassa in alcuni bambini con autismo, specialmente in quelli con una avversione per la carne e/o per il pollame. Quindi, la dieta gioca un ruolo nel rendere i bambini più vulnerabili ad insulto e stress.

CONCLUSIONI:

la diversità dei ritrovamenti biomedici e la loro varietà nelle diverse persone con autismo suggerisce che esse comprendano una popolazione eterogenea in relazione all'eziologia. L'evidenza presentata in questo articolo suggerisce che alcuni di questi bambini possano aver subito un danno alle cellule neuronali o la morte di alcune di queste cellule a volte dopo la nascita a causa di un insulto. L'evidenza suggerisce anche che questi bambini possano anche essere selettivamente vulnerabili a un effetto proveniente da fattori esterni o ambientali. Alcuni bambini con autismo possono essere come i canarini nelle miniere di carbone, esposti a problemi politici e/o ambientali che devono essere affrontati.