Rilevamento di IL-17 e IL-23 nei campioni di plasma di bambini con autismo
By Enstrom A et al. - American Journal of Biochimica e Biotecnologie 4 (2): 114-120, 2008
Articolo originale: http://www.scipub.org/fulltext/ajbb/ajbb42114-120.pdf

L'interleuchina-23 (IL-23) è un fattore di sopravvivenza per una popolazione di recente descrizione dei linfociti T, cioè le cellule Th-17, che secernono IL-17, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF) e IL-6. E 'stato dimostrato che le cellule Th-17 sono un sottoinsieme delle cellule T patogene coinvolti nelle malattie infiammatorie croniche e autoimmuni. Sulla base della crescente evidenza di disfunzione immunitaria nell'autismo, compresi gli eventuali processi autoimmuni e infiammatorie, abbiamo ipotizzato che le cellule Th-17, una linea di cellule T che non è stato esaminato in precedenza in questo disturbo, può essere modificata in autismo. Per valutare il potenziale ruolo, se del caso, di cellule Th-17 in autismo, abbiamo analizzato i campioni di plasma ottenuti da bambini di età compresa tra 2-5 anni con una diagnosi di autismo e di pari età in genere lo sviluppo di controlli per la presenza di IL- 17 e IL-23 citochine.
I campioni di plasma da 40 bambini con autismo di cui 20 bambini con una forma di autismo regressivo, 20 con esordio precoce e nessuna regressione e 20 con sviluppo tipico appaiati per età dei bambini di controllo sono stati analizzati per IL-17 e IL-23, sotto l'ipotesi che il numero alterato e la funzione di cellule Th-17 sarebbe direttamente correlata con alterati livelli di IL-17 e IL-23 nel plasma. In questo studio, siamo stati in grado di dimostrare che IL-23 i livelli di citochine erano significativamente differenti nei bambini con autismo rispetto ai controlli di pari età, una scoperta guidata principalmente da parte di bambini con autismo ad esordio precoce.
Al contrario, non vi erano differenze statisticamente significative di IL-17 autismo rispetto ai livelli di pari età in genere lo sviluppo di controlli. Questo è il primo studio a riferire alterata produzione di IL-23 in autismo. Il plasma è diminuito IL-23 di produzione osservati nei bambini con autismo warrant ulteriori ricerche per il suo effetto sulla produzione e la sopravvivenza di cellule Th-17, un sottoinsieme importante in condizioni neuroinfiammatorie che possono includere l'autismo.

>>

Espressione fenotipica di autoimmune disturbo autistico (DAA): un sottoinsieme importante di autismo
By VK Singh. - Ann Clin Psychiatry. 2009 Lug-Set, 21 (3) :148-61.

BACKGROUND:
Autismo cause invalidanti problemi neurologici nei bambini che durano una vita. L'autore di questo articolo precedentemente ipotizzato che l'autismo può essere causato da autoimmunità al cervello, probabilmente innescato da una infezione virale. Questo articolo è una sintesi dei risultati di laboratorio fino ad oggi, più i nuovi dati a sostegno di una patogenesi autoimmune per l'autismo.

METODI: marcatori autoimmuni sono stati analizzati nel siero di bambini autistici e normali, ma il liquido cerebro-spinale (CSF) di alcuni bambini autistici è stato anche analizzato. Le procedure di laboratorio inclusi enzima-collegata dell'immunosorbente e il dosaggio della proteina immunoblotting.
RISULTATI: Autoimmunità è stato dimostrato dalla presenza di autoanticorpi cervello anormale sierologia virale, il cervello e gli anticorpi virali nel liquido cerebrospinale, una correlazione positiva

tra anticorpi cervello e sierologia virale, livelli elevati di citochine proinfiammatorie e reagenti della fase acuta, e una risposta positiva per l'immunoterapia . Molti bambini autistici nutrito cervello autoanticorpi anti proteina basica della mielina e livelli elevati di anticorpi del virus del morbillo e morbillo-parotite-rosolia (MMR). Il morbillo può essere eziologicamente legata all'autismo perché gli anticorpi contro il morbillo e MMR (un marcatore virale) positivamente correlato alla presenza di autoanticorpi cervello (un marcatore autoimmune) - caratteristiche salienti che caratterizzano la patologia autoimmune in autismo. I bambini autistici inoltre hanno mostrato livelli elevati di proteine di fase acuta - un marker di infiammazione sistemica.
CONCLUSIONI: L'evidenza scientifica è abbastanza credibile per la nostra ipotesi autoimmune, che porta alla identificazione di autoimmune disturbo autistico (DAA) come un sottoinsieme importante di autismo. AAD possono essere identificati mediante test immunitario per determinare problemi immunitari prima di somministrare l'immunoterapia. L'autore ha avanzato una speculativo neuroautoimmune (NAI) modello per l'autismo, in cui autoimmunità indotta da virus è un giocatore chiave. Questi ultimi dovrebbero essere bersaglio di immunoterapia per aiutare i bambini con autismo.

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

Un possibile meccanismo centrale nei disturbi dello spettro autistico, parte 1:
By Blaylock RL. - Ci Altern Med Salute. 2008 Nov-Dec; 14 (6) :46-53.

I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono un gruppo di disturbi dello sviluppo neurologico correlate che sono state in aumento di incidenza dal 1980. Nonostante una notevole quantità di dati raccolti da parte dei casi, un meccanismo centrale non è stato offerto. Da un accurato esame dei casi di ASD rivela una serie di eventi che aderiscono ad un meccanismo immunoexcitotoxic. Questo meccanismo spiega il legame tra la vaccinazione eccessiva, l'uso di alluminio e etilmercurio come adiuvanti di vaccini, allergie alimentari, disbiosi intestinale, e la formazione anomala del cervello in via di sviluppo. Ora è stato dimostrato che la cronica attivazione della microglia è presente nel cervello autistico di 5 anni di età per età 44 anni. Una notevole quantità di prove, sia sperimentali che clinici, indica che ripete l'attivazione della microglia può avviare innesco della microglia e conseguente stimolazione in grado di produrre una risposta esagerata microgliali che può essere prolungata. Si sa anche che una forma fenotipica di attivazione della microglia può risultare in una profusione di livelli neurotossici del, glutammato e acido eccitotossine quinolinico.
Studi hanno dimostrato che un attento controllo dei livelli di glutammato cerebrale è essenziale per lo sviluppo del cervello percorso e che gli eccessi possono causare arresto della migrazione neuronale, così come la perdita dendritiche e synaptic. E 'stato anche dimostrato che alcune citochine, come TNF-alfa, possono, attraverso il suo recettore, interagisce con i recettori del glutammato per migliorare la reazione neurotossiche. Per descrivere questa interazione che ho coniato il termine immunoexcitotoxicity, che è descritto in questo articolo.

Un possibile meccanismo centrale nei disturbi dello spettro autistico, **parte 2**:
immunoexcitotoxicity
By Blaylock RL. - Ci Altern Med Salute. 2009 Jan-Feb; 15 (1) :60-7.

In questa sezione, esplorare gli effetti del mercurio e sulle reazioni transsulfurazione infiammazione, che può portare ad aumenti di androgeni, e come questo possa riguardare la preponderanza maschile di disturbi dello spettro autistico (ASD). E 'noto che il mercurio interferisce con queste

reazioni biochimiche e che cronicamente elevati livelli di androgeni anche aumentare gli effetti sullo sviluppo neurologico di eccitotossine. Entrambi gli androgeni e il glutammato alterare le oscillazioni del calcio neuronali e gliali, che sono noti a regolamentare la migrazione delle cellule, la maturazione, e la struttura del cervello cytoarchitectural finale. Gli studi hanno anche mostrato alti livelli di DHEA e bassi livelli di DHEA-S in ASD, che possono nascere tra le tossicità del mercurio e l'infiammazione cronica. l'attivazione della microglia cronica sembra essere un segno distintivo della ASD. Periferico stimolazione immunitaria, il mercurio, ed elevati livelli di androgeni possono stimolare l'attivazione della microglia. Collegato a entrambi i problemi transsulfurazione e la tossicità del mercurio cronica sono innalzamenti dei livelli di omocisteina nei pazienti con ASD. Omocisteina e soprattutto i suoi prodotti metabolici sono eccitotossine potenti. Intimamente legato alla innalzamento di DHEA, eccitotossicità e tossicità da mercurio sono anomalie nella funzione mitocondriale. Una serie di studi hanno dimostrato che la produzione di energia ridotto dai mitocondri aumenta notevolmente eccitotossicità. Infine, vorrei discutere gli effetti di infiammazione cronica e livelli di mercurio elevati sul glutatione e metallotioneina.

Un possibile meccanismo centrale nei disturbi dello spettro autistico, parte 3:
il ruolo degli additivi alimentari eccitotossine e gli effetti sinergici di altre tossine ambientali
By Blaylock RL. - Ci Altern Med Salute. 2009 Mar-Apr; 15 (2) :56-60.

Ci sono prove convincenti di una moltitudine di studi di design diversi che indicano che gli additivi alimentari eccitotossine possono elevare il sangue e glutammato cerebrale a livelli noti per causare neurodegenerazione e nel cervello in via di sviluppo, connettività anormale.
Eccitotossine sono secrete anche mediante l'attivazione della microglia, quando sono in uno stato attivato. Recenti studi, discusso nella parte 1 del presente articolo, indicano che l'attivazione della microglia cronica è comune nel cervello autistico.
L'interazione tra eccitotossine, i radicali liberi, prodotti di perossidazione lipidica, citochine infiammatorie, e la rottura dell'omeostasi del calcio neuronale può provocare alterazioni cerebrali suggestivi del quadro patologico in casi di disturbi dello spettro autistico. Inoltre, una serie di neurotossine ambientali, come il fluoro, piombo, cadmio, alluminio, può portare a questi cambiamenti patologici e biochimici.

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

La Glutamatergica-disfunzione immunitaria, come meccanismo centrale di spettro di disturbi autistici
By Blaylock RL, Strunecka A. - Curr Med Chem. 2009, 16 (2) :157-70.
Articolo originale: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149568

Nonostante il gran numero di osservazioni in corso riguardanti cellulari e molecolari delle disfunzioni associate a disturbi dello spettro autistico (ASD), il meccanismo di base centrale di queste malattie non è stato proposto nella letteratura scientifica più importanti. Il nostro esame porta nuove prove che la maggior parte dei sintomi eterogeneo di ASD hanno un insieme comune di eventi strettamente connessi con alterazioni della neurotrasmissione glutammatergica nel cervello con la valorizzazione della funzione dei recettori eccitatori da parte di citochine pro-infiammatorie immunitario come il meccanismo di fondo. Suggeriamo che eccitotossine ambientali e alimentari, mercurio, fluoruri, alluminio e può esacerbare i problemi patologiche e cliniche di un peggioramento eccitotossicità e da innesco microglia. Inoltre, ognuno ha effetti sulla segnalazione cellulare che

possono influenzare dello sviluppo neurologico e la funzione neuronale. La nostra ipotesi apre la porta ad una serie di nuove modalità di trattamento, compresi i fattori nutrizionali che naturalmente eccitotossicità ridurre l'infiammazione e il cervello.

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

Diminuzione cellulare IL-23 ma non IL-17 di produzione in bambini con disturbi dello spettro autistico

By Onore C et al. - Università di California a Davis - J Neuroimmunol. 2009 Nov 30; 216 (1-2) :126-9. Epub 2009 Ott 2.
http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728% 2809% 2900347-6/abstract

Un ruolo potenziale per T (H) 17 cellule è stato suggerito in un certo numero di condizioni, tra cui disturbi dello sviluppo neurologico, quali disturbi dello spettro autistico (ASD).
In questo studio, abbiamo studiato cellulare rilascio di IL-17 e IL-23 a seguito di una sfida in-vitro immunologica delle cellule mononucleari del sangue periferico (PBMC) di bambini con ASD, rispetto ai controlli di pari età in genere in via di sviluppo. A seguito di stimolazione, la concentrazione della IL-23, ma non di IL-17, è risultato significativamente ridotto (p = 0,021) in ASD rispetto ai controlli. Diminuzione cellulare IL-23 di produzione in warrant ASD ulteriori ricerche per determinare il suo ruolo sulla produzione e la sopravvivenza di T (H) 17 celle, un sottogruppo di cellule importante in condizioni neuroinfiammatorie che possono includere ASD.

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

Flavonoidi, una profilassi prenatale tramite il targeting JAK2/STAT3 segnalazione di opporsi autismo associato IL-6/MIA

E Parker-Athill, Luo D, Bailey A, B Giunta, Tian J, RD Shytle, T Murphy, G Legradi, J. Tan
J Neuroimmunol. 2009 dic 10, 217 (1-2) :20-7. Epub 2009 Set 18.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766327
[Rilevanza per la schizofrenia e l'autismo: qui]
attivazione immunitaria materna (MIA) può influenzare lo sviluppo cerebrale del feto e quindi il comportamento dei figli giovani e adulti. I rapporti hanno dimostrato che l'aumento della interleuchina-6 (IL-6) nel siero materno gioca un ruolo chiave nel modificare lo sviluppo cerebrale del feto, e può compromettere comportamenti sociali nella prole.
È interessante notare che questi effetti potrebbero essere attenuati attraverso il blocco di IL-6. Il presente studio ha studiato gli effetti di luteolina, un bioflavonoide agrumi, e il suo analogo strutturale, diosmina, su IL-6 indotta JAK2/STAT3 (trasduttore tirosina Janus kinase-2/signal e attivatore della trascrizione-3) e la fosforilazione di segnalazione, nonché fenotipi comportamentali della prole MIA. Luteolina e diosmina inibito neuronale fosforilazione JAK2/STAT3 sia in vitro che in vivo a seguito di IL-6 sfida così come in maniera significativa diminuzione deficit comportamentali nell'interazione sociale.
È importante sottolineare che i nostri risultati hanno dimostrato che diosmina (10mg/kgday) è stato in grado di bloccare la via di segnale STAT3; significativamente opposte MIA indotto comportamenti anomali e alterazioni neuropatologiche in MIA / figli adulti. inibizione molecolare Diosmin di via JAK2/STAT3 può essere alla base l'attenuazione di anormale interazione sociale in IL-6/MIA figli adulti.

>>

Un risultato endophenotype autistici nel complesso disfunzione immunitaria nei fratelli sani di bambini autistici

By Saresella M et al. - Biol Psychiatry. 2009 Nov 15; 66 (10) :978-84. Epub 2009 Aug 22.
http://www.journals.elsevierhealth.com

BACKGROUND: endofenotipi sono semplici aspetti biologici di una malattia che può essere osservata in parenti non affetti ad un tasso superiore rispetto alla popolazione generale, un "endophenotype autismo" giustifica l'osservazione che una lieve riduzione in scioltezza ideativa e generatività non verbali possono essere osservati in soggetti sani , parenti non affetti dei bambini con autismo. Perché sta diventando evidente che l'autismo è associato con la codifica dato alleli all'interno della regione umana antigeni dei leucociti, una regione di importanza fondamentale nel sistema immunitario, abbiamo esaminato se la "endophenotype autismo" sarebbe estendere i suoi effetti sul sistema immunitario.
METODI: Più parametri immunitari sono stati analizzati in bambini autistici (CA) (n = 20), i loro fratelli (HSAC) (n = 15), e per età e soggetti di genere paragonabile sani di controllo (HC) (n = 20) senza alcuna familiarità per l'autismo.
RISULTATI: I profili immunitario del HSAC erano significativamente più simili a quelle dei loro fratelli autistici rispetto a quanto osservato in HC. Così, in AC e HSAC rispetto a HC: 1) le cellule immunitarie proinfiammatoria e di interleuchina-10-produttrice sono aumentate (p <0,01 in entrambi i confronti), 2) CD8 (+) naïve (CD45RA (+) / CCR7 +) linfociti T sono stati aumentati (p <.0001 e p = .001) e 3) CD8 (+) memoria effettrici (CD45RA (-) / CCR7-) (p <.0001 e p = 0,03) così come CD4 (+) terminalmente differenziate (CD45RA (-) / CCR7 +) (p <0,05 in entrambi i confronti) linfociti sono diminuiti. autoanticorpi sierici (GM1) poteva essere individuato nel 10% dei bambini AC solo.
CONCLUSIONI: I risultati di questo studio pilota indicano che una disfunzione del complesso immune è presente sia nei bambini autistici e nei loro fratelli non autistici e mostrano la presenza di un "endophenotype autismo", che espande i suoi effetti sulle funzioni immunologiche.

>>

Monociti risposte ai ligandi TLR differenziale nei bambini con disturbi dello spettro autistico
By Enstrom AM, CE Onore, JA Van de Water, Ashwood P. - Università di California a Davis - Brain Behav Immun. 2010 Jan; 24 (1) :64-71.

Disturbi dello spettro autistico (ASD) sono caratterizzati dalla compromissione delle interazioni sociali, i deficit di comunicazione, e limitati interessi e comportamenti ripetitivi. Prove recenti suggeriscono che il deficit dell'immunità innata può giocare un ruolo importante nella ASD. Per verificare questa ipotesi, abbiamo isolato monociti da sangue periferico di 17 bambini con DSA e 16 di pari età in genere in via di sviluppo (TD) controlla e stimolato queste colture cellulari in vitro con diversi recettori toll-like (TLR) ligandi: TLR 2 (acido lipoteichoic; LTA), TLR 3 (poli I: C), TLR 4 (lipopolisaccaride, LPS), TLR 5 (flagellina) e TLR 9 (CpG-B). Surnatanti sono state raccolte da colture di cellule e le risposte delle citochine pro-infiammatorie IL-1beta, IL-6, IL-8, TNFalfa, MCP-1, e GM-CSF sono stati determinati mediante analisi multiplex Luminex.
Dopo la sfida in vitro con ligandi TLR, le risposte di citochine differenziale sono stati osservati in colture di monociti da bambini con DSA rispetto ai bambini controllo TD. In particolare, c'è stato un notevole aumento pro-infiammatorie IL-1beta, IL-6, e le risposte TNFalpha seguenti TLR 2, e la risposta IL-1beta seguente TLR 4 stimolazione in colture di monociti da bambini con DSA (p <0,04). Al

contrario, dopo TLR 9 stimolazione c'è stata una diminuzione di IL-1beta, IL-6, GM-CSF, e le risposte TNFalpha in colture cellulari di monociti da bambini con DSA rispetto ai controlli (p <0,05). Questi dati indicano che, culture monociti da bambini con DSA sono più sensibili ai segnali via TLRs selezionare. Come monociti sono regolatori chiave della risposta immunitaria, le disfunzioni nella risposta di queste cellule potrebbe risultare in alterazioni immunitarie a lungo termine nei bambini con ASD che possono portare allo sviluppo di interazioni negative neuroimmune e potrebbe svolgere un ruolo nella patofisiologia osservata in ASD .

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

Profili di espressione genica di linfoblasti da nonaffected sib coppie e autistici: percorsi alterato nello sviluppo neuronale e la biosintesi degli steroidi

By VW Hu et al. - La George Washington University Medical Center - PLoS One. 2009 Giu 3, 4 (6): e5775.
http://www.plosone.org
Nonostante l'identificazione di numerosi geni di suscettibilità dell'autismo, biologia e la patologia dell'autismo rimane sconosciuto. L'attuale "caso-controllo" studio adotta un approccio globale per comprendere la base molecolare dei disturbi dello spettro autistico basata su profilazione dell'espressione genica su larga scala espressione. analisi di DNA microarray sono stati condotti su linee cellulari linfoblastoidi da oltre 20 coppie di SIB, in cui un fratello ha avuto una diagnosi di autismo e l'altra non è stata influenzata in modo da individuare biochimici e vie di segnalazione che sono regolati in modo differenziato le cellule dai fratelli autistici e nonautistic.
Bioinformatica ed analisi del gene ontologico dei dati coinvolgono geni che sono coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso, infiammazione, e l'organizzazione del citoscheletro, oltre a geni che possono essere rilevanti per i sintomi fisiologici gastrointestinali o di altre spesso associati con l'autismo.
Inoltre, i dati suggeriscono inoltre che questi processi possono essere modulati per colesterolo / metabolismo degli steroidi, in particolare a livello di ormoni androgeni. Elevazione di ormoni maschili, a sua volta, è stata proposta come possibile fattore influenzare la suscettibilità per l'autismo, che colpisce circa 4 volte più numerosi i maschi delle femmine.
Preliminare di profili metabolici degli ormoni steroidei in linee cellulari linfoblastoidi da diverse coppie di fratelli rivela elevati livelli di testosterone nel fratello autistico, che è coerente con l'aumentata espressione di due geni coinvolti nel percorso steroidogenesi. profili di espressione genica globale di cellule in coltura da ASD probandi serve così una finestra su sottostanti deficit metabolici e di segnalazione che possono essere rilevanti per biologia e la patologia dell'autismo.

>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>>

Stereotipie e iperattività in scimmie rhesus esposte a IgG da madri di bambini con autismo

By Martin LA et al. - California Centro nazionale di ricerca sui primati e L'Istituto MIND - Brain Behav Immun. Agosto 2008, 22 (6) :806-16. Epub 2008 8 febbraio.

L'autismo non insieme con la sindrome di Asperger e Disturbo Generalizzato dello sviluppo diversamente specificato forma uno spettro di condizioni (disordini dello spettro autistico o ASD) che è caratterizzata da disturbi del comportamento sociale, della comunicazione minorati della vista e la presenza di comportamenti stereotipati o interessi circoscritti. Stime recenti indicano una

prevalenza di ASD di 1 ogni 150 (Kuehn, 2007). La causa (s), della maggior parte dei casi di ASD sono noti, ma vi è un crescente consenso che hanno ASD eziologie multiple. Una causa proposto di ASD è l'esposizione del cervello fetale alla presenza di autoanticorpi materni durante la gravidanza [Dalton, P., Deacon, R., Blamire, A., Pike, M., McKinlay, I., Stein, J., Styles P ., Vincent, A., 2003. Gli anticorpi materni neuronali associati con l'autismo e un disturbo del linguaggio. Ann. Neurol. 53, 533-537]. Di fornire prove per questa ipotesi, quattro scimmie rhesus sono stati esposti prima della nascita di IgG umano raccolte da madri di bambini con diagnosi multiple ASD. Quattro scimmie rhesus controllo sono stati esposti a IgG umano raccolte da madri di più bambini con sviluppo tipico. Cinque scimmie supplementari sono stati controlli non trattati. Scimmie sono stati osservati in una varietà di paradigmi comportamentali che comportano unico situazioni sociali. I comportamenti sono stati segnati da osservatori addestrati e attività complessiva è stata monitorata con actimeters. scimmie Rhesus gestationally esposti al anticorpi di classe IgG da madri di bambini con ASD costantemente dimostrato un aumento dei stereotipie al corpo intero attraverso paradigmi test multipli.
Queste scimmie sono stati iperattivi rispetto ai controlli. Il trattamento con IgG purificate dalle madri di bambini con sviluppo tipico non ha indotto comportamenti stereotipati o iperattivi.
Questi risultati supportano la possibilità di una eziologia autoimmune in un sottogruppo di pazienti con disturbi dello sviluppo neurologico. Questa ricerca pone la prospettiva di valutazione dei fattori di rischio prenatali sullo sviluppo neurologico e la possibilità di terapie preventive.