



SAĞLIK BİLİMLERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

CURRENT PERSPECTIVES ON
HEALTH SCIENCES

Review Article

An immunological perspective on neurodevelopmental disorders

Nörogelişimsel bozukluklara immünolojik perspektiften bakış

Tuğçe ÖNCÜ

Burdur Devlet Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Burdur, Türkiye,

Received 23.08.2021

Accepted 11.12.2021

Published Online 31.12.2021

Article Code CPHS2021-2(2)-1

Keywords

neurodevelopmental disorders
autism
attention deficit hyperactivity disorder
dyslexia
immunology

Anahtar kelimeler

nörogelişimsel bozukluklar
otizm
dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu
disleksi
immünoloji

Corresponding Author

Tuğçe ÖNCÜ
tugceoncuc48@gmail.com

ORCID

T.Öncü
0000-0002-9321-6040

Abstract

Neurodevelopmental disorders are the general name of the conditions that appear early in life, have a chronic course, and are caused by various nervous system problems that affect the structure and functioning of the brain, and progress with different neurological and psychiatric symptoms. The reasons for the emergence of neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders (ASD), attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), specific learning disorders and communication disorders have not been fully elucidated. Studies conducted to investigate the etiology of neurodevelopmental disorders were reviewed via the PUBMED database using the keywords 'developmental disorders', 'autism', 'attention deficit and hyperactivity disorder', 'specific learning disorder', 'language disorder', 'immunology'. From the review, it was concluded that exposure to intrauterine maternal antibodies and comorbidity with allergic diseases may cause neurodevelopmental disorders or exacerbate the symptoms. In this review, the role of immunological mechanisms in neurodevelopmental disorders is emphasized.

Öz

Nörogelişimsel bozukluklar yaşamın erken döneminde ortaya çıkan, süregelen bir seyir gösteren, beynin yapısını ve işleyişini etkileyen çeşitli sinir sistemi sorunlarından kaynaklanan, farklı nörolojik ve psikiyatrik belirtilerle seyreden tabloların genel adıdır. Otizm spektrum bozuklukları (OSB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), özgül öğrenme bozukluğu (ÖÖB), iletişim bozukluğu gibi nörogelişimsel bozuklukların ortaya çıkışındaki nedenler tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Nörogelişimsel bozuklukların etiyolojisini araştırmaya yönelik yapılan çalışmalar PUBMED veritabanı üzerinden 'gelişimsel bozukluklar', 'otizm', 'dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu', 'özgül öğrenme bozukluğu', 'dil bozukluğu' ve 'immünoloji' anahtar kelimeleri kullanılarak yazın bilgileri gözden geçirilmiştir. Yapılan derlemeden intrauterin maternal antikorlara maruziyetin ve alerjik hastalıklarla komorbiditenin nörogelişimsel bozukluk tablolarına yol açabileceği ya da var olan tabloyu olumsuz etkileyebileceği sonucu çıkarılmıştır. Bu derlemede nörogelişimsel bozukluklarda immünolojik mekanizmaların rolü vurgulanmaktadır.

To cite this article:

Öncü T. An immunological perspective on neurodevelopmental disorders. Curr Perspect Health Sci, 2021;2(2): 44-50.

GİRİŞ

Geçmişte şizofreni, majör depresif bozukluk ve bipolar bozukluk klasik olarak psikiyatrik bozukluklar veya akıl hastalığı olarak görülmekte, zihin ve bedenin ayrı olduğu düşünülmekteydi. Nöropsikiyatrik araştırmalar sonucunda hem bedensel hem de ruhsal patolojilerin açıklanabilir biyolojik sebeplere dayanabildiği anlayışı gelişmiştir (1).

Nörogelişimsel bozukluklar temel olarak sosyal iletişimi, dili, dikkati, dürtüsellığı, öğrenmeyi, algıyı ve motor koordinasyonu etkileyen, kalıtsal tıbbi durumların heterojen bir grubunu içermektedir. Hem birey hem de aile üzerinde olumsuz tıbbi ve psikososyal etkileri olup, çocukluktan yetişkinliğe kadar devam etmektedir (2).

Otizm, özgül öğrenme bozukluğu, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozuklukların, depresyon, bipolar bozukluk gibi emosyonel bozuklukların, tik bozukluğunun patogeneğinde immünolojik mekanizmaların rolü olduğuna dair kanıtlar günden güne artmaktadır. Psikiyatrik hastalıkların otoimmün mekanizmalardan kaynaklandığı hipotezi, Streptokok enfeksiyonları ile ilişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozuklukları (PANDAS) olan çocuklarda bulunan yüksek oranda anti-brain ve daha spesifik olarak anti-bazal gangliyon antikoru ile desteklenmektedir (3,4). Maternal Sistemik lupus eritematosusun (SLE) hamilelik sırasında fiziksel, nörobilişsel, psikiyatrik ve motor gelişim üzerine etkilerini araştırmak üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır (5,6). Nöroinflamasyon beyin gelişimindeki değişikliklerle, örneğin sinaptik plastisiteyi ve sinaptogenezi etkilemekle ilişkilendirilmiştir ve histamin eksikliğinin gelişmekte olan beyni proinflamatuvar saldırılara karşı daha savunmasız bırakabileceği yönünde görüşler vardır (7).

Bu derleme çocuklarda sık rastlanan nörogelişimsel bozuklukların etiyopatogeneğinde immünolojik mekanizmaların rolünü vurgulamayı amaçlamaktadır.

Otizm Spektrum Bozuklukları

Otizm spektrum bozukluğu sosyal becerilerde yetersizlik, takıntılar ve kısıtlı ilgi alanı belirtileriyle kendini gösteren bir nörogelişimsel

bozukluktur (8). OSB'nin birçok genetik, epigenetik, metabolik, hormonal, immünolojik, nöroanatomi ve nörofizyolojik etiolojisinin yanı sıra, bir dizi gastrointestinal ve diğer sistemik komorbid bozukluklar vardır. OSB'nin gelişiminde ileri sürülen bir neden, çocuğun anne karnında maternal otoantikörlere maruz kalmasıdır. Bauman ve arkadaşları (9) çocukluk çağı davranış bozuklukları ve OSB ile ilişkili 37 kDa ve 73 kDa'daki fetal beyin proteinlerine karşı maternal antikör reaktivitesi bildirmişlerdir.

Otizmlili bir çocuğun annesinden alınan serumun farelere enjekte edilmesi sonucunda fetal Purkinje hücrelerine antikör bağlanması fetal beyin antijenlerini tanıyan maternal antikörlerin normal beyin gelişimini değiştirebildiğini düşündürmektedir (10). Ali ve arkadaşlarının (11) yaptığı çalışmada otistik çocuğa sahip 49 kadın ile sağlıklı çocuğa sahip 73 kadının serumlarında antinöral antikörlerin varlığı araştırılmıştır. Otistik çocukların annelerinin serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede Anti-Yo (anti-Purkinje hücre) antikoru ve anti-amfifizin seropozitifliği saptanmıştır.

Annede çölyak, romatoid artrit, ailesel tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalık varlığının da OSB'li çocuk sahibi olma riskini artırdığı bilinmektedir (12,13). Chen ve arkadaşları (14) otoimmün hastalığı olan annelerden doğan çocuklarda OSB görülme riskinin % 34 daha fazla olduğunu bulmuşlardır.

Otizmin çekirdek belirtilerine yönelik etkinliği kanıtlanmış bir ilaç tedavisinin bulunmayışı araştırmacıları ilaç dışı yaklaşımlara, beslenme ve gıda takviyelerini araştırmaya yöneltmiştir. Giderek artan bir görüş, ya intrauterin dönemde ya da erken yaşta daha yüksek serum 25-hidroksivitamin D [25-(OH) vitamin D] konsantrasyonlarının otizm riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Yakın tarihli bir çalışmada, her iki grubun ebeveynleri aynı miktarda güneş ışığına maruz kalsa da otizmlili çocukların serum 25-(OH) vitamin D konsantrasyonları kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. D vitamini anti-inflamatuar etkileri, anti-otoimmün etkileri, nöbet eşliğini artırma, T-düzenleyici hücreleri artırma, mitokondriyi koruma ve oksidatif yan ürünleri ve şelatları temizleyen glutasyonu regüle etme yoluyla otizmin riskini veya şiddetini azaltabilir. Bu nedenle D vitamini, OSB gibi hastalıkların tedavisinde potansiyel bir rol oynayabilir (15).

Human Lökosit Antijen (HLA) 6. Kromozom üzerinde kodlanan, organizmaya ait olan ile olmayanı ayırt etmeye yarayan proteinlerdir (16). Bazı HLA allellerinin otizme ve aile bağışıklığı geçmişine bağlanması, bu allellerin bazı otistik çocuklarda otoimmüniteye katkıda bulunma olasılığını göstermektedir. Nispeten küçük bir örnek büyüklüğüne rağmen bir çalışmada, HLA-DRB1 * 03 allelinin otizmle olası bir koruyucu ilişkisi bildirilmiştir. Otistik çocuklarda, HLA-DRB1 * 11 alleli sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek, HLA-DRB1 * 03 alleli sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha düşük frekansa sahip bulunmuştur (17).

Başka bir çalışmada ise analizler HLA-DR4'ün otizme duyarlılığı arttırdığını, buna karşın HLA-DR13'ün hastalık gelişiminde koruyucu bir role sahip olduğunu ileri sürmektedir (18).

HLA-G, plasental ve desidual trofoblast hücrelerin yanı sıra fetal hücreler tarafından eksprese edilen klasik olmayan bir HLA Ib sınıfı molekülüdür (19,20). Gebelik sırasında allojenik toleransın indüksiyonundan sorumludur. HLA-G'nin immünomodülatör fonksiyonları KIR2DL ve ILT-2 dahil olmak üzere natural killer (NK) hücreleri üzerindeki killer cell immunoglobulin-like reseptörleri (KIR) ile etkileşime aracılık eder (21). Bu etkileşimler, T lenfosit proliferasyonunun baskılanmasına ve uterus NK hücreleri (UNK) tarafından interferon (IFN)-c üretiminin stimüle edilmesine ve fetal toleransa yol açar. OSB tanılı çocuklarda kontrollere kıyasla HLA-G * 01: 01'in anlamlı olarak daha az, HLA-G * 01: 05N'nin anlamlı olarak daha sık saptanması, tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlarda gözlenenlere benzerdir. HLA-G * 01: 01 KIR aracılı tolerojenik tepkilerin ortaya çıkarılması ile ilişkili olduğundan ve HLA-G * 01: 05N ise NK hücreleri aktivasyonu ile ilişkili olduğundan, buradaki sonuçlar, gebelik sırasında bir bağışıklık aktive edici ortamın, gelişim ile birlikte daha fazla gözlemlendiğini göstermektedir (22).

Majör histokompatibilite kompleksi (Major Histocompatibility Complex, MHC) bağışıklık sisteminin işlevini ve düzenlenmesini kontrol eden bir dizi gen içerir. Bu genlerden biri olan C4B geni, virüsler ve bakteriler gibi patojenlerin vücuttan atılmasında rol oynayan bir ürünü kodlar. C4B boş aleli (C4B proteini üretilmez) olarak adlandırılan C4B geninin eksik bir formunun otizmde sıklıkla arttığı bildirilmiştir (23).

Sitokinlerin nörogelişimde karmaşık rolleri vardır ve düzensiz seviyeler, genetik farklılıkların ve çevresel maruziyetlerin veya OSB ile ilgili etkileşimlerinin göstergesi olabilir. İnterlökin (IL)-1 β ve IL-4 başta olmak üzere doğumdaki periferik sitokin profillerinin daha sonraki çocukluk döneminde OSB ile ilişkili olduğu ve sitokin profillerinin OSB şiddetine bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir (24).

OSB, yalnızca etkilenen bireylerde değil, aynı zamanda annelerinde de inflamatuvar bozukluklar ve otoimmünite dahil olmak üzere bağışıklık anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Maternal immün aktivasyon modelinde farelerde artan IL-17a'nın kaynağı, maternal Th17 hücrelerine atfedilmiştir (25).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar IL-17 ile sosyal davranışlar arasındaki bağlantıya dikkat çekmektedir. Otizm spektrum bozukluğu olan bir grup çocuk, sistemik inflamasyonun bir işareti olan ateş sırasında davranışsal semptomlarda bir iyileşme göstermiştir. İnflamasyon sırasında IL-17a üretiminin merkezi sinir sistemindeki nöronal aktiviteyi doğrudan etkileyerek sosyal davranış yetersizliğini iyileştirebilmesi nörogelişimsel bozuklukların altında yatan bir nöroimmün mekanizmayı desteklemektedir (26).

Serotonin, asetilkolin, dopamin, Gama aminobütirik asit (GABA), glutamat gibi nörotransmitterlerin modülatörü olan histamine ait H3 reseptörünün otizmde gözlenen tekrarlayıcı davranışlarda rolü olduğu düşünülmektedir (27).

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, bireyin gelişim düzeyi ile uyumsuz dikkat eksikliği, hiperaktivite ve dürtüsellik gibi yıkıcı davranışlarla karakterize akademik, sosyal, iş hayatını olumsuz yönde etkileyen, süregelen, nörogelişimsel bir hastalıktır (8). DEHB'nin etyolojik mekanizması tam anlaşılmamış olmakla birlikte, frontostriatotalamofrontaldöngüveserebellar anormallikler üzerinde durulmaktadır (28). Toto ve arkadaşlarının (29) yaptığı çalışmada sonuçların, Anti basal ganglia antikoru pozitifliğinin ve anti-streptolizin-O'nun patolojik değerlerinin DEHB'den etkilenen hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermesi, kontrol grubundakilere göre DEHB hastalarında, streptokok enfeksiyonları ve bazal ganglionlara karşı otoimmün reaksiyonların daha sık olduğunu düşündürmektedir.

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve tik bozukluğu genellikle aynı kişilerde ortaya çıkmaktadır, ancak altta yatan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Yapılan çalışmalar tik bozukluğu ve DEHB komorbiditesi olan bireylerde tek tanısı olan bireylere göre astım, allerjik rinit, atopik dermatit, allerjik konjunktivit gibi allerjik hastalıklar; obsesif kompulsif bozukluk ve anksiyete bozukluğu gibi psikiyatrik komorbidite prevalansının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (30,31). Buske-Kirschbaum ve arkadaşları (32) bu ilişkiyi sitokinlerin, sitokin spesifik taşıyıcılarla kan beyin bariyerini geçip vagal lifleri aktive ederek santral sinir sistemi yapısını etkilemesiyle açıklamıştır. DEHB tedavisinde kullanılan metilfenidat ve atomoksetin, artan dopamin ve noradrenalin iletimi yoluyla kortikal histamini uyarabilmektedir (33).

Prefrontal korteks (PFC), çalışma belleği, davranışsal esneklik, dikkat ve gelecekteki planlama gibi çeşitli bilişsel işlevlere aracılık eder. PFC'de sinaptik plastisite indüksiyon mekanizmalarındaki bozukluklar şizofreni, madde bağımlılığı, duygudurum bozuklukları ve Alzheimer hastalığı gibi psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Goto ve arkadaşlarının (34) yaptığı çalışmada allerjik epizod sırasında çekilen fMRI ile anterior cingulat korteks ve PFC'de nöral aktivite değişikliği gözlemlenmiştir.

PFC ve bazal gangliyonla yakın ilişki içinde olduğu düşünülürse, serebellumun özellikle sözel çalışma hafızasında, örtük öğrenmede, geçici bilgi işlemede, dikkat ve duygusal düzenlemede önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (35,36). Serebellumun purkinje hücrelerine karşı gelişen anti-Yo antikoru karsinoma varlığı ile ilişkili olup, meme ve over kanserlerinde görülebilir. Tümör gelişimine bağlı olarak, tümör hücrelerinin purkinje hücre antijenlerine aşırı baskısı spesifik otoantikörlerin oluşumunu indükler ve böylece nörolojik hastalıklar ve bulgular ortaya çıkar (35).

Passarelli ve arkadaşlarının (38) yaptığı çalışmaya 30 DEHB tanılı, 27 sağlıklı, 19 DEHB dışı psikiyatrik hastalığı olan (Karşıt olma karşıt gelme bozukluğu, davranım bozukluğu, disleksi) çocuk dahil edilmiş, DEHB grubunda anlamlı anti-Yo pozitifliği bulunmuş ancak nedensel ilişki ve etyopatogenetik bağlantı kurulamamıştır.

Donfrancesco ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmanın amacı ise anti-Yo antikoru pozitif

olan DEHB çocuklarda IL- 4, IL- 6, IL- 10, IL- 17, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), ve interferon- γ (IFN- γ) sitokin seviyelerini saptamak ve anti-Yo antikoru ile bu sitokinlerin ilişkisini araştırmaktır. 58 DEHB tanılı ve 36 sağlıklı çocuğun dahil edildiği çalışmada, DEHB grubunda anlamlı anti-Yo pozitifliği bulunmuş, IL- 6 ve IL- 10 seviyeleri DEHB tanılı grupta anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. IL- 10'un inflamasyonda koruyucu rolü olduğu bilindiğine göre bu yükseklik, DEHB'li çocukların MRI görüntülerinde serebellumda ciddi ve belirgin hasarın olmayışı ile ilişkilendirilmiştir.

Özgül Öğrenme Bozukluğu

Özgül öğrenme bozukluğu, kişinin kronolojik yaşı, aldığı eğitim ve zeka düzeyi göz önüne alındığında, okuma, matematik ve yazılı anlatım becerilerinde beklenen düzeyin altında başarı göstermesiyle karakterize bir nörogelişimsel bozukluktur (8). Özgül öğrenme bozukluğunun nedeni tam olarak aydınlatılmamış olmakla beraber, genetik, çevresel ve biyolojik etmenlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmış, okuma, yazma, konuşma, aritmetik becerileri için gerekli olan bilişsel işlevlerin gelişmesinde gecikmeye neden olan bir işlevsel bozukluk olduğu düşünülmektedir (40).

Disleksi, kromozom 6 üzerinde bağışıklık tepkilerini kontrol eden MHC genlerine yakın bir bölgeye bağlantı gösterir (41). Magosellüler hücrelerin gelişiminin bu polimorfik MHC genlerinden etkilenebileceği öne sürülmüştür (42). Aslında, yeni kanıtlar bu hücre popülasyonu içindeki bağlantıların gelişiminin bazı sınıf I MHC antijenlerinin ekspresyonuna bağlı olduğunu göstermektedir (43). Sistemik lupus eritematozusta, maternal antikörlerin patojenik transferi tarif edilmiştir ve SLE'li annelerden doğan çocuklarda yüksek öğrenme bozukluğu insidansı gösterdiğinden, maternal antikörlerin uzun vadeli bilişsel değişikliklere neden olduğu varsayılmıştır (44). Gebelik esnasında sistemik lupus eritematozus tanısı olan annelerin çocuklarında, sağlıklı annelerin çocuklarına kıyasla öğrenme bozukluğu oranında artış bildirilmiş ve bu anormallikler maternal hastalık ve anti-SSA pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir (44, 45). Antijen sunumunda rol oynayan HLA sadece otoimmün hastalık geliştirme riski ile değil, aynı zamanda birçok nöropsikiyatrik bozukluk geliştirme riski ile de ilişkilendirilmiştir. HLA C4B geninin eksik bir formu olan (C4B proteini üretilmez) C4B boş alelinin OSB, DEHB ve dislekside daha sık olduğu bildirilmiştir (23).

Dil ve Konuşma Bozuklukları

Bir çocuğun dil edinimi ile ilgili sorunları olup diğer tüm alanlarda normal gelişmeyi gösterdiği zaman, özgül dil bozukluğu (Specific Language Disorder) teşhisi konur. Dil bozukluğu güçlü genetik bileşeni olan heterojen ve karmaşık bir hastalıktır (8). Dil bozukluğunun genetik çalışmalarında birçok bağlantı bölgesi ve gen tanımlanmıştır. Özellikle CNTNAP2 (contactin associated protein like 2) geni dil bozukluğu, OSB ve DEHB ile ilişkilidir (46). Ebeveyn kökenli etkiler HLA-B B8 ve HLA-DQA1 * 0501 ve alıcı dil arasında bulunmaktadır. Bu aleller, anneden kalıtılmışsa alıcı dil yeteneği ile negatif bir korelasyona, baba tarafından kalıtılmışsa pozitif korelasyona sahiptir. HLA-DRB1'in DR10 alleli SLI olan bireylerde daha sık görülmüştür. Bu ön veriler, HLA lokuslarının dil bozukluklarında olası bir rol oynadığını gösterir (47).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Nörogelişimsel bozuklukların etyolojisinde genetik, yapısal, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmekte ve bu konuda geniş araştırmalar yapılmaktadır. Günümüzde immünolojik çalışmalar pek çok hastalığın temelini aydınlatmaya başlamış ve giderek bu konuda merak uyanmıştır. İmmünoloji tıbbi hastalıkların mekanizmasını açıklarken şimdiye kadar psikiyatrinin arka bahçesi olarak kalmıştır. Bu derlemede gözden geçirilen çalışmalar birlikte ele alındığında, nörotoksik/inflamatuar otoantikorlara utero maruz kalmanın, uzun vadeli sonuçları olan gelişimsel anormallikler oluşturduğu gösterilmektedir. Gelecekte nörogelişimsel bozuklukların etyopatogeneze yönelik yapılacak immünolojik çalışmalar erken müdahale ve tedavi başarısı açısından bireylere akademik, duygusal ve ekonomik katkılar sağlayacaktır.

Conflict of interest/Çıkar çatışması: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Geçtan E, Varoluş ve psikiyatri. Remzi Kitabevi;1990.
2. Jalenques I, Auclair C, Morand D, Legrand G, Marcheix M, Ramanoel C, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in parents of adolescents with Gilles de la Tourette syndrome: A controlled study. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2017;26(5):603-617.

3. Pavone P, Bianchini R, Parano E, Incorpora G, Rizzo R, Mazzone L, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. Pediatr Neurol. 2004;30(2):107-110.
4. Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH. Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. Mov Disord. 2004;19(4):406-415.
5. Yousef Yengej FA, van Royen-Kerkhof A, Derksen RHWM, Fritsch-Stork RDE. The development of offspring from mothers with systemic lupus erythematosus. A systematic review. Autoimmun Rev. 2017;16(7):701-711.
6. Vinet É, Pineau CA, Clarke AE, Fombonne É, Platt RW, Bernatsky S. Neurodevelopmental disorders in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23(11):1099-1104.
7. Rapanelli M, Frick LR, Horn KD, Schwarcz RC, Pogorelov V, Nairn AC, et al. The histamine H3 receptor differentially modulates mitogen-activated protein kinase (MAPK) and akt signaling in striatonigral and striatopallidal neurons. J Biol Chem. 2016;291(40):21042-21052.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-V) Washington DC: APA;2013.
9. Bauman MD, Iosif AM, Ashwood P, Braunschweig D, Lee A, Schumann CM, et al. Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. Transl Psychiatry. 2013;3(7):e278.
10. Dalton P, Deacon R, Blamire A, Pike M, McKinlay I, Stein J, et al. Maternal neuronal antibodies associated with autism and a language disorder. Ann Neurol. 2003;53(4):533-537.
11. Ali NH, Khalaf SK, Al-Asadi JN, Abed AH. Maternal antineuronal antibodies and risk of childhood autism spectrum disorders: A case-control study. J Chin Med Assoc. 2016;79(12):661-664.
12. Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. Pediatrics. 2009;124(2):687-694.

13. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al. Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;55:322-332.
14. Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, Zheng XY, Xiong YQ, Ma SJ, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2016;296:61-69.
15. Cannell JJ, Grant WB. What is the role of vitamin D in autism?. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):199-204.
16. Shankarkumar U. The human leukocyte antigen (HLA) system. *Int J Hum Genet.* 2004;4(2):91-103.
17. Mostafa GA, Shehab AA, Al-Ayadhi LY. The link between some alleles on human leukocyte antigen system and autism in children. *J Neuroimmunol.* 2013;255(1-2):70-74.
18. Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D. The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol.* 2002;63(4):311-316.
19. Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Analysis of HLA-G mRNA in human placental and extraplacental membrane cells by in situ hybridization. *J Immunol.* 1991;146(8):2847-2854.
20. Van Wijk IJ, Griffioen S, Tjoa ML, Mulders MA, van Vugt JM, Loke YW, et al. HLA-G expression in trophoblast cells circulating in maternal peripheral blood during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):991-997.
21. Favier B, Lemaoult J, Lesport E, Carosella ED. ILT2/HLA-G interaction impairs NK-cell functions through the inhibition of the late but not the early events of the NK-cell activating synapse. *FASEB J.* 2010;24(3):689-699.
22. Guerini FR, Bolognesi E, Chiappedi M, Ripamonti E, Ghezzi A, Zanette M, et al. HLA-G coding region polymorphism is skewed in autistic spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2018;67:308-313.
23. Warren RP, Singh VK, Averett RE, Odell JD, Maciulis A, Burger RA, et al. Immunogenetic studies in autism and related disorders. *Mol Chem Neuropathol.* 1996;28(1-3):77-81.
24. Krakowiak P, Goines PE, Tancredi DJ, Ashwood P, Hansen RL, Hertz-Picciotto I, et al. Neonatal cytokine profiles associated with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2017;81(5):442-451.
25. Wong H, Hoeffler C. Maternal IL-17A in autism. *Exp Neurol.* 2018;(299):228-240.
26. Reed MD, Yim YS, Wimmer RD, Kim H, Ryu C, Welch GM, et al. IL-17a promotes sociability in mouse models of neurodevelopmental disorders. *Nature.* 2020;577(7789):249-253.
27. Rapanelli M, Frick L, Pogorelov V, Ohtsu H, Bito H, Pittenger C. Histamine H3R receptor activation in the dorsal striatum triggers stereotypies in a mouse model of tic disorders. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1013.
28. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL, Clarke T, Thaden E, Cervellione KL, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry.* 2005;57(5):448-455.
29. Toto M, Margari F, Simone M, Craig F, Petruzzelli MG, Tafuri S, et al. Antibasal ganglia antibodies and antistreptolysin O in noncomorbid ADHD. *J Atten Disord.* 2015;19(11):965-970.
30. Chen MH, Su TP, Chen YS, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al. Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: is there a link? A nationwide population-based study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2013;54(5):545-551.
31. Hak E, de Vries TW, Hoekstra PJ, Jick SS. Association of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with atopic diseases and skin infections? A matched case-control study using the General Practice Research Database. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(2):102-106.e2.
32. Buske-Kirschbaum A, Schmitt J, Plessow F, Romanos M, Weidinger S, Roessner V. Psychoendocrine and psychoneuroimmunological mechanisms in the comorbidity of atopic eczema and attention deficit/hyperactivity disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(1):12-23.

33. Horner WE, Johnson DE, Schmidt AW, Rollema H. Methylphenidate and atomoxetine increase histamine release in rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol.* 2007;558(1-3):96-97.
34. Goto Y, Yang CR, Otani S. Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;67(3):199-207.
35. Ivry RB, Spencer RM, Zelaznik HN, Diedrichsen J. The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;978:302-317.
36. Ito M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(4):304-313.
37. Venkatraman A, Opal P. Paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibodies - a review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(8):655-663.
38. Passarelli F, Donfrancesco R, Nativio P, Pascale E, Di Trani M, Patti AM, et al. Anti-Purkinje cell antibody as a biological marker in attention deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Neuroimmunol.* 2013;258(1-2):67-70.
39. Donfrancesco R, Nativio P, Di Benedetto A, Villa MP, Andriola E, Melegari MG, et al. Anti-Yo antibodies in children with ADHD: First results about serum cytokines. *J Atten Disord.* 2020;24(11):1497-1502.
40. Karaman D, Kara K, Durukan İ. Özgül Öğrenme Bozukluğu. *Anatol J Clin Investig.* 2012;6(4):288-298.
41. Fisher SE, Marlow AJ, Lamb J, Maestrini E, Williams DF, Richardson AJ, et al. A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia. *Am J Hum Genet.* 1999;64(1):146-156.
42. Stein J. The magnocellular theory of developmental dyslexia. *Dyslexia.* 2001;7(1):12-36.
43. Huh GS, Boulanger LM, Du H, Riquelme PA, Brotz TM, Shatz CJ. Functional requirement for class I MHC in CNS development and plasticity. *Science.* 2000;290(5499):2155-2159.
44. Ross G, Sammaritano L, Nass R, Lockshin M. Effects of mothers' autoimmune disease during pregnancy on learning disabilities and hand preference in their children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(4):397-402.
45. Neri F, Chimini L, Bonomi F, Filippini E, Motta M, Faden D, et al. Neuropsychological development of children born to patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(10):805-811.
46. Centanni TM, Sanmann JN, Green JR, IuzziniSeigel J, Bartlett C, Sanger WG, et al. The role of candidate-gene CNTNAP2 in childhood apraxia of speech and specific language impairment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168(7):536-543.
47. Nudel R, Simpson NH, Baird G, O'Hare A, Conti-Ramsden G, Bolton PE, et al. Associations of HLA alleles with specific language impairment. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):1.