

الفصل 1

استعراض العمليات العصبية النمائية وتقييم المرضى ذوي الاضطرابات النمائية (Overview of Neurodevelopmental Processes and the Assessment of Patients with Neurodevelopmental Disorders)

Robert L. Hendren, Andre Goldani, and Randi Jenssen Hagerman

مقدمة (INTRODUCTION)

لقد قطعنا شوطاً طويلاً في فهم الأسس العصبية النمائية للاضطرابات النمائية والنفسية لمرحلة الطفولة. ومع ذلك، فإن هذه المعرفة لا يتم إدراجها بشكل منظم إلى ممارستنا الإكلينيكية أو السريرية عندما نقوم بوضع صياغة الحالة التي تقود نحو خطة العلاج. والصياغة الإكلينيكية هي تفسير أو تصور مفاهيمي ذو أساس نظري للمعلومات المحصول عليها من أحد المقاييس الإكلينيكية. وهو يقدم افتراضاً حول سبب وطبيعة المشكلات الموجودة، ويتم استخدامه لتصميم خطة العلاج. هذه الصيغة ربما تكون سلوكية، أو تحليلية نفسية، أو قائمة على الأسرة، أو ثقافية أو بيولوجية طبية. وتصف الصياغة العصبية النمائية العمليات العصبية النمائية المسببة للأعراض، من المصدر الجيني إلى الأعراض الصحية، وتحاول شرح العملية المستمرة التي تقوم من وراء نمو الدماغ / الجسم بطريقة تجعلها عرضة للتأثر بالتدخلات البيولوجية الطبية والنفسية الاجتماعية. هذه التدخلات يمكن أن تحسن التفاعلات البيئية، وتعزز التقدم النمائي، وتعكس الاختلال العصبي البيولوجي، وتمنع الفورة (kindling) والتحسس (sensitization) (التغيرات في المادة العصبية الناتجة عن التكرار، والتي تزيد قابلية التعرض للحوادث المتكررة، وربما يمكن نقلها بشكل وراثي)، وتحمي الفرد خلال الحلقات عالية المخاطرة، وتعزز أو تخلق نمواً عصبياً صحياً. وتشمل فقرات هذا الكتاب العديد من المسارات العصبية متضمنة النقل (حامض جابا أمينو بيوترك) GABA كناقل مثبط، وكذلك الجلوتاميت (Glutamate) كناقل محفز، والتي تظهر العديد من الأمور المشتركة عبر عدة اضطرابات نمائية عصبية. وهكذا، فإن استهداف علاج لاضطراب قد يفيد في اضطراب آخر في حال تشابه اضطراب في المسار العصبي نفسه.

وكمثال فإن ناهض الـ «جابا» (GABA) والذي قد يفيد في حالة (Fragile X) كما هو مبين في الفصل التاسع، وكذلك يفيد في التوحد (Autism) كما هو مبين في الفصل الثاني، وأيضاً كمثال آخر فإن الناهض المعاكس سيفيد في متلازمة داون (الفصل الحادي عشر). ومع تطور أساليب فحص التسلسل بالإكسوم الكامل (WES) whole exome sequencing والتسلسل بالجينوم الكامل (WGS) sequencing، فإن طفرات النيوكليوتيد الوحيد الصغيرة التي تسبب ضرراً أو مغايرات عدد النسخ (CNVs) وتتضمن عمليات النسخ والحذف، وجدت فيما يقارب 50% من الأفراد ذوي اضطراب طيف التوحد (ASD)، سواء الذين يعانون أو لا يعانون من عجز عقلي (Jiang et al., 2013; Noh et al., 2013). وتحديد هذه الطفرات المعينة يسمح بفهم المسارات التي تتضرر، بحيث إن بعض العلاجات المستهدفة التي تم مناقشتها في هذا الكتاب ربما تفيد مع طفرات جديدة ومن ثم، تسمح بوضع "العلاجات المحددة حسب الشخص person-specific treatments". ولقد بدأنا في إدراك أن كثيراً من الاضطرابات، والتي تتضمن الاضطرابات المعقدة لطيف التوحد، والاكتئاب، والفصام، واضطراب فرط الحركة ونقص الانتباه (ADHD)، ويمكن أن تتأثر اضطرابات الجين الواحد، بطفرات إضافية والتي تؤثر على المسارات المتعددة ربما تضيف صعوبة عقلية، أو صرعاً، أو مشكلات أخرى إلى النمط الظاهري الأساسي.. (Jiang et al., 2013).

مناقشة العناصر الرئيسية في النمو العصبي

(DISCUSSION OF KEY ELEMENTS IN NEURODEVELOPMENT)

إن النمو العصبي هو عملية دينامية ومستمرة والتي تبدأ بعد وقت قصير من حدوث التلقيح، وتتضاعف بسرعة في مرحلة الطفولة المبكرة، وتستمر طوال مرحلة المراهقة، وتتباطأ في بداية مرحلة الرشد قبل أن تنحدر في مرحلة الشيخوخة. هذه العملية يتم توجيهها عن طريق العمليات الجينية والتخليقية التي فيها تفاعل الجينات مع البيئة لتشكيل الأسس العصبية النمائية لكياننا كبشر. والأقسام الفرعية الآتية تصنف العناصر الأساسية لهذه العملية، وسوف يتم استخدام هذه المفاهيم في كل فصل طوال هذا الكتاب.

إن عملية تخليق المشابك العصبونية (Synaptogenesis) هي عملية تكوين المشابك بين العصبونات (الخلايا العصبية) (neuroes)، وتحدث هذه العملية عند تكوّن المحاور (axons) والتفرعات الشجرية (dendrites) وتستمر طيلة الحياة. وتكون عادةً وتيرة سريعة عند الفترة الجينية وفي أول عامين من الحياة.

ويحدث أثناء فترات النمو الحاسمة، التشنح العصبي (neural pruning)، والذي من خلاله تتنافس الخلايا العصبية ومحاور الخلايا والتشابكات على عوامل النمو في المادة الرمادية، مما يقلل من العدد الكلي للخلايا العصبية ويخلق تشكلات شبكية أكثر فعالية. ويتزايد عدد الخلايا العصبية حتى مرحلة المراهقة ويتناقص بعد ذلك، ورغم أن التخليق العصبي يستمر في الحدوث حتى في مرحلة الشيخوخة، فإن المادة الرمادية تصل إلى الذروة في الفصوص الأمامية عند (12.1) سنة من العمر لدى الذكور و(11) سنة لدى الإناث؛ وفي الفصوص الصدغية عند (16.5) سنة لدى الذكور و(16.7) سنة لدى الإناث، وهناك زيادة خطية في الفصوص الجدارية طوال فترة المراهقة (Giedd, 2008). ويتأثر التشنح بالعوامل البيئية مثل: الهرمونات، والسموميات، والتعلم.

إن تكون الميلانين (المليينة) (myelination) هو عملية مهمة أخرى، والتي تحدث أثناء النمو العصبي. والميلانين هو نتاج للخلايا الدبقية قليلة التغصن (oligodendrocyte) والتي تشكل طبقة أو غلاف وتعمل ك"عازل كهربائي"، الذي يوجد دائماً فقط حول محور الخلية العصبية. وإنتاج الميلانين يبدأ في الأسبوع الرابع عشر من نمو الجنين، ويحدث بسرعة، ويستمر طوال المراهقة إلى بداية مرحلة الرشد. والميلانين والخلايا الدبقية يلقيان انتباهاً متزايداً في اضطرابات الطب النفسي مثل طيف التوحد، والفصام، والاكتئاب (انظر الفصول 2 و3 و4). وتبدد الميلانين (demyelination) يشير إلى فقدان غلاف الميلانين ومن المعروف جيداً أنه يحدث في الأمراض التنكسية العصبية المناعية الذاتية (neurodegenerative autoimmune)، مثل تصلبات الأنسجة المتعددة، ومتلازمة الرنج (Ataxia) والرعاش المصاحبة لحالة (فراجايل x)، ومتلازمة (Guillian-Barre)، وفي أمراض تبدد الميلانين الموروث مثل حثل المادة البيضاء (leukodystrophy). وقد لوحظ أن تبدد الميلانين يحدث في التوحد نتيجة التهاب الخلايا العصبية (neuroinflammation) (انظر الفصل الثاني).

أما علم التخلق (epigenetics) فهو دراسة كيف يمكن للبيئة أن تؤثر على التعبير الجيني حتى تقوم بتناقله عبر الأجيال المتتالية دون تغيير بنية الحمض النووي (DNA). وهو حقل واعد في الاضطرابات العصبية النمائية لأنه يوضح الوصلة السببية بين العوامل البيئية وتطور الاضطراب. وعملية التخلق الأكثر تعرضاً للدراسة تتكون من عمليات تعديل البنية الكروماتينية. والآليات الأكثر أهمية والمعروف أنهما يقومان بتعديل الكروماتين هما إضافة الميثيل إلى الحمض النووي الوراثي (DNA methylation) (DNA) وتعديل الهستون (histone modification). عمليات التعديل هذه يمكن إما أن توقف أو تنشط تعبير الجينات، وهي من الممكن أيضاً أن يتم استرجاعها والوقاية منها (Boks et al., 2012; Gapp et al., 2012; Kofink et al., 2013). فإن توضيح هذه العملية المعقدة والدينامية يمكن أن ينتج أهدافاً جديدة في علاج الاضطرابات العصبية النمائية. وهناك العديد من الاضطرابات العصبية النمائية

المرتبطة بتغيرات الميثلة (methylation) أو تشوش التخلق، وتتضمن متلازمة انجلمان (الفصل العاشر)، ومتلازمة fragile X (الفصل التاسع)، ومتلازمة Rett (الفصل السادس)، ومتلازمة (Robinstein- Taybi) (Arrowsmith et al., 2012; LaSalle, 2011) ومع ذلك، فإن الكيفية التي يؤدي بها التشوش التخليقي إلى اضطراب معرفي أو نمائي كبير وأي العوامل البيئية تؤثر على ذلك - هي مجال متنامٍ للدراسة (Cortessis et al., 2012; El-Sayed et al., 2013). وعلى سبيل المثال، فإن استخدام مثبطات التوبو ايزوميريز (topoisomerase)، وتتضمن التوبوتيكان (topotecan)، تملك القدرة على عكس الأليل الأبوي الصامت (silent paternal allele) لبروتين اليوبيكيتين (Ube3a) في الخلايا العصبية للتعويض عن غياب يوبيكيتين الأم في متلازمة انجلمان (Powell et al., 2013) (الفصل العاشر). واستخدام حمض الفالبرويك يمكن أن يعيد تنظيم التعبير عن جين (FMR1) لدرجة ثانوية لدى المرضى العاديين، ولدى هؤلاء الذين يعانون طفرة مزيقية (mosaic) في متلازمة fragile X (الفصل التاسع). بالإضافة إلى ذلك، فإن هناك مجالات بيولوجية طبية أخرى، مثل علم الأورام، والتي يصبح فيها العلاج التخليقي بالفعل واقعاً بالنسبة للمرضى مثل مثبطات إنزيم المزيل للايثايل الهستوني في علاج لمفومة الخلايا التائية الجلدية (Arrowsmith et al., 2012) (cutaneous T cell lymphoma). وبينما يمكن استخدام العمليات التخليقية لتوضيح آليات النمو المشوه، عندما نفهمها بشكل أفضل، فإنها تصبح أهدافاً للعلاج والتي تمكننا من دعم العمليات الصحية وزيادة مرونة الجسم.

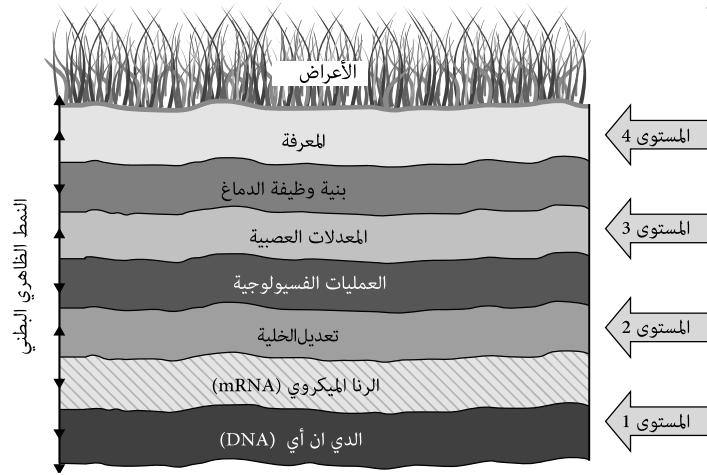
إن مثيلة الحامض النووي (DNA)، وهو أحد المكونات الرئيسة للعمليات التخليقية، وهي عملية يتم فيها إضافة الميثيل إلى الحمض النووي الوراثي (DNA) وبصورة عامة تكبت التعبير عن الجين إذا تم مثيلة "المحفز" (منطقة التحكم في DNA) والتي تبدأ عملية استنساخ الجين)، وذلك كما يحدث في الطفرة الكاملة لمتلازمة Fragile X (الفصل التاسع). وعادة ما يحدث ذلك في الثدييات عند المنطقة التي توجد فيها تجمعات كثيفة من الدينيوكيتويد سايتوسين كوانين، المعروفة باسم جزر (CpG). هذه الجزر عادة تتموضع في مناطق المعزز داخل الجينات. وهذه العملية الكلية تؤدي إلى الإصمات عن طريق واحد من آليتين: إنشاء شحنات (DNA) والتي تمنع افتتاح الكروماتين، أو تجنيد مثبطات النسخ (transcriptional repressors) (Gapp et al., 2012; Kofink et al., 2013). ومثل قدر كبير من بقية دراسة علم التخليق، ما تزال علاقتها بالنمو العصبي بشكل أساسي قبل إكلينيكية (preclinical). ومع ذلك، توفر الميثلة غير السوية اتجاهها مهمًا حول مسببات الاضطرابات العصبية النمائية، معرض مضامين تتعلق بالخلايا العصبية ذات حمض الجاما امينو بيوتريك، والتعبير عن العامل التغذوي العصبي المشتق من الدماغ (Brain derived neurotrophic factor) في الفصام، واضطرابات المزاج (Ikegame et al., 2013; Grayson & Thomas, 2013) (premutation)، ومتلازمة Fragile X (Heulens et al., 2011)، واضطرابات ما قبل الطفرة (premutation)

(Hagerman & Hagerman, 2013) disorders. ، يعني ذلك أيضًا أن بعض العقاقير النفسية، وتشمل الفالبروات (valproate)، يمكن أن تغير مثيلة الحامض النووي (Boks et al., 2012) (DNA).

تفاعل الجين مع البيئة والأنماط الظاهرية الباطنة (GENE-ENVIRONMENT INTERACTION AND ENDOPHENOTYPE)

إن التغيرات في العلامات التخليقية، مثل مثيلة الحمض النووي (DNA) وتعديل الهستون - ترتبط بنطاق عريض من السمات المرضية، تتضمن السرطان، والربو، واضطرابات الأيض والعديد من الحالات التناسلية. ويبدو معقولاً أن التغيرات في الحالة التخليقية ربما يتم تنشيطها عن طريق المؤثرات البيئية مثل: سوء التغذية، وتدخين التبغ، وملوثات الهواء، والمعادن، والكيمائيات العضوية، وغيرها من المواد المؤكسدة، والميكروبيوم، وبصورة خاصة إذا حدث التعرض أثناء فترات النمو الحاسمة. وعلى ذلك، فإنه يمكن أن تمثل التغيرات التخليقية مسارا مهماً والذي عن طريقه تؤثر العوامل البيئية على مخاطرة المرض سواء داخل الأفراد أم عبر الأجيال.

وربما تتم رؤية هذه العملية للتفاعل بين الجينات والبيئة والأماط الظاهرية الباطنة الناتجة عنها - تخطيطيًا كنموذج تمثل فيه طبقات الأرض عملية التعبير عن النمط الجيني من خلال الطبقات المتعددة للنمط الظاهري (phenotype)، أو ما يسمى "نموذج الكرمة terroir model" للنمو العصبي (الشكل 1.1).



الشكل (1.1) : الترجمة من نموذج «الكرمة» «Terroir»

كلمة «Terroir» هي كلمة فرنسية تشير إلى الخصائص في الأرض والمناخ التي تتفاعل مع جينات النباتات لإنتاج صفة فريدة لأحد مستخرجات النباتات، مثل النبيذ.

وتمثل طبقة سطح الأرض التعبير الشخصي والأعراض التي نراها (النمط الظاهري)، ولب الأرض يمثل جينات هذا الشخص (النمط الجيني). وفيما بينهما توجد الطبقات المركبة التفاعلية للعمليات النمائية التي تمثل الأنماط الظاهرية الباطنة. التدخلات التي تستهدف السطح عند المستوى (4) ربما تتضمن التدخلات السلوكية، مثل تحليل السلوك التطبيقي وتدابير التصميم الخارجي. المستويات ثلاثة وأربعة يمكن استهدافها بالعلاج الوظيفي، والعلاج البدني، وعلاج الكلام واللغة والعلاج المعرفي السلوكي، أما التدخلات التي تستهدف المستوى ثلاثة فتتضمن العلاجات الدوائية بينما التدخلات التي تستهدف المستوى اثنين ربما تستخدم المدخل البيولوجي الطبي، مثل الميثلة من خلال إضافة الميثيل كولايامين أو حمض الفولينيك (Folinic acid)، أو مضادات السموم التي تستهدف المواد المؤكسدة، أو الالتهاب، أو الجهاز المناعي. وتدخل المستوى الأول يمكن أن يكون التدخلات التي ينتج عنها تعديل الجين. وأي واحد من هذه التدخلات لا يستهدف حصرياً مستوى واحداً فقط. على سبيل المثال، أي تدخل سلوكي ربما يستهدف عرض ما تتم رؤيته عند المستوى (1) ولكن عملية التدخل ربما "تعيد نحت/تقليم الخلايا" العصبية. ويظهر أحد الأمثلة في إسواء رسم المخ الكهربائي لدى الأطفال الصغار المصابين بالتوحد والذين يستفيدون من نموذج دنفر للبداية المبكرة للتدخل السلوكي (Dawson, 2013؛ انظر الفصل الثاني). وسوف تتم مناقشتها التدخلات القائمة على المستوى أكثر في الفقرة الآتية حول العمليات التخليقية، وكذلك في كل فصل من الفصول القادمة.

العمليات التخليقية (EPIGENETIC PROCESSES)

الأسباب المرضية المناعية للاضطرابات العصبية النمائية

(Immune Etiology of Neurodevelopmental Disorders)

تتضمن النماذج الموضوعية لتفسير الأسباب المرضية المناعية للاضطرابات العصبية النمائية علاقات السبب والنتيجة المباشرة مع امتلاك جهاز المناعة والدماغ مساراً مشتركاً للخلل الوظيفي بينهما، والاستجابات الضارة المترابطة ولكن المستقلة للدماغ النامي، وجهاز المناعة، وجهاز الغدد، والجهاز الهضمي (Bilbo & Schwarz, 2012). ويمكن أن يكون للعمليات الالتهابية كُلاً من التبعات النافعة والضارة، ويحدد ذلك حجم ومدة الالتهاب. إنّ مكونات الخلية مثل الدبقيات، وخلايا كبر (خلايا بلعمية توجد في الكبد)، والخلايا البلعمية السخية الخصيوية - تخدم وظائف تنظيمية داخلية في الأنسجة وأعضاء الجسم (Dietert & Dietert, 2008).

الخلايا النجمية والديقيات (Astrocytes and Microglia)

الديقيات (Microglia) هي الخلايا البلعمية التي تسكن الدماغ والحبل الشوكي، وتكوّن الشكل الأول والرئيس من الدفاع المناعي النشط في الجهاز العصبي المركزي (Lawson et al., 1992). والديقيات، والخلايا النجمية الشكل تتوزع في مناطق كبيرة غير متداخلة في كل أنحاء الدماغ والحبل الشوكي (Bushong et al., 2002; Kreutzberg, 1995). وهي تقوم على الدوام بمسح الجهاز العصبي المركزي بحثًا عن الصفائح، والخلايا العصبية التالفة، والعوامل المعدية (Gehrmann et al., 1995). الخلل الوظيفي الديقي وينتج عن قصور سلوكي، ويرتبط أيضًا باضطرابات الشيخوخة، واضطرابات طيف التوحد، ومتلازمة داون واضطرابات أخرى (Aguzzi et al., 2013; Siew et al., 2013).

الالتهاب (Inflammation)

الالتهاب هو عملية حيوية ضرورية من أجل تعافي الأنسجة، وإصلاحها، وتجديدها (Khansari & Sperlagh, 2012)؛ ومع ذلك، فإنها يمكن أن تصبح ضارة وتسبب خللًا وظيفيًا. في السنوات القليلة الماضية، تراكمت المزيد من الأدلة التي تربط الاضطرابات العصبية النمائية بأمراض الالتهاب. وعلى الرغم من أن البيانات ارتباطية بشكل أساسي، فإن هناك مجموعات فرعية من المرضى ذوي اضطراب الاكتئاب الرئيس (MDD) تمت ملاحظة تقرير وجود مستويات عالية من الساييتوكاين قبل الالتهاب لديهم (انظر الفصل الرابع). وأيضًا فإن أمراض الالتهاب المزمنة ترتبط بمعدلات مرتفعة من الاكتئاب، ويكون المرضى الذين تم علاجهم بالسيتوكينات معرضين لمخاطرة أكبر لاضطراب الاكتئاب الرئيس (Khansari & Sperlagh, 2012; Krishnadas & Cavanagh, 2012). بالإضافة إلى ذلك، فإن المستويات الشاذة من السيتوكينات والعدوى أثناء الحياة داخل الرحم ترتبط بحالات أخرى مثل الفصام. والسيتوكينات (IL-1، IL-6) وعامل نخر الأنسجة (NTF) يمكن أن تكون مغذية للأعصاب أو سامة، وذلك اعتمادًا على مستوياتها (Muller et al., 2013). بالإضافة إلى ذلك، في أي حالة مرضية، يمكن للديقيات (الخلايا البلعمية الساكنة في الجهاز العصبي المركزي) والخلايا النجمية (التي توفر الدعم الأيضي للخلية العصبية) - أن تشارك في الاستجابة الالتهابية داخل الجهاز العصبي المركزي. والاضطرابات الجينية التي تؤثر على كل من الخلايا النجمية والخلايا العصبية ربما يكون لها أهم تأثير على الخلل الوظيفي للجهاز العصبي المركزي عن طريق الخلايا النجمية. وهناك نماذج جينية معينة (نماذج إضافة الجين - gene knock in models) للخلايا النجمية أظهرت هذا بالنسبة لعدة اضطرابات تتضمن متلازمة انجلمان (الفصل العاشر)، واضطرابات البرايون (Brion)، واضطرابات ما قبل طفرة X Fragile X (الفصل التاسع). وربما يكون التفسير الالتهابي ربما يكون أيضًا قائمًا على وجود حاجز نفاذ بين الدم والدماغ (blood-brain barrier).

مع وصول سايتوكاين المناعة الطرفية إلى الجهاز العصبي المركزي: حيث تؤثر على النقل العصبي، وتؤثر على المحور الوطائي النخامي، وتسهم حتى في زيادة الالتهاب، أو حتى العامل التغذوي العصبي داخل الدماغ والتخليق العصبي الراشد. (Khansari & Sperlagh, 2012)

الحامض النووي (MicroRNAs (RNA

المشهد الجزيئي أصبح أيضًا أكثر تعقيدًا مع اكتشاف الـ (miRNAs) - جسيمات صغيرة من نحو (22) نيكلوتيد من (RNA) غير التشفيري (non-coding). وجزيئات (RNA) الميكروية تنظيمية في أنها تتوسط إصمات الجين بعد النسخ، وتؤثر على التعبير عن البروتين من خلال كبت ترجمة (RNA) المرسل أو تعزيز تلاشي (Siew et al., 2013). وهناك أكثر من (2000) سلسلة (mi RNA) في الجهاز العصبي المركزي، وبجانب ضبط التعبير عن الجين، هي أيضًا تتحكم في إنتاج السيبتوكين ويعرف أنها تكون غير منتظمة في كثيرٍ من الاضطرابات تتضمن الاكتئاب، ومتلازمة داون (Siew, et al., 2013)، ومتلازمة فراجايل (Bagni et al., 2012; Edbauer et al., 2010)، والتخلف العقلي النمط (1) الذي يتضمن فراجايل x ما قبل الطفرة (Sellier et al., 2013)، واضطراب طيف التوحد ويحتمل أيضًا أنه يوجد في كل الاضطرابات العصبية النمائية. ويؤدي عدم انتظام سلاسل (RAN) الميكروية إلى العديد من المشكلات المتداخلة بين الاضطرابات العصبية النمائية. وعلى سبيل المثال، ففي متلازمة داون، فإن التعبير المفرط عن (miR-155) و (miR-802) يكبت (Siew et al., 2013) (MeCP2)، وهو البروتين الذي يكون غائبًا في متلازمة ريت (Rett syndrome)، وهو مهم من أجل عدم فرز البروتين عند أوقات مختلفة من النمو (الفصل السادس). و (miR-155) يحدث افراط في التعبير عنه في كل من مرض الزهايمر ومتلازمة داون، وهذا بدوره يكبت العامل المكمل (CFH) H، والذي هو كابت ضروري للوظيفة المناعية. وكبت (CFH) هو عامة ما يؤدي إلى المزيد من الالتهاب في كل من متلازمة داون ومرض الزهايمر (Siew et al., 2013).

وما زال هناك كثيرٌ لتعلمه حول هذا المجال، وبتحديد أكبر ما إذا كان الالتهاب أو عدم انتظام سلاسل (RNA) الميكروية يشارك في، أو يديم، أو هو نتيجة للاضطرابات العصبية النمائية (Khansari & Sperlagh, 2012) ولكن مهما كان الدور الذي يلعبه الالتهاب، فإنه يمكن أن يكون مهمًا من الناحية الإكلينيكية، ويتراوح هذا الدور من كونه مشكلًا للأسباب المرضية إلى علامة بيولوجية لتقدم المرض ومن ثم، أحد خيارات العلاج. والعلاجات القائمة على (RNA) المتداخل الصغير small interfering RNA (siRNA) والحامض النووي المغلق (LANs) - تبشر بإمكانية تغيير عدم الانتظام في (RNA) الميكروية والالتهاب المترتب عليه، ومن ثم، تعالج الاضطرابات العصبية النمائية (الفصل الرابع عشر).

الإجهاد التأكسدي Oxidative Stress

يحدث الإجهاد التأكسدي مع عدم التوازن داخل الخلية بين الجهد المؤيد للتأكسد وآليات الدفاع المضادة للتأكسد (ADOS). الأول يمثل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تتكون أثناء الأيض الهوائي الخلوي. ومن أجل تحييدها، تشكل آليات الدفاع المضادة للتأكسد ترسانة أسلحة تتراوح من المكونات الإنزيمية (مثل فوق أكسيد الدسموتاز، والكاتالاز، وبيروكسيد الجلوتثيون) إلى غير الإنزيمية (الجلوتاثيون، والمثيونين) (Frustaci et al., 2012). وعندما يكون هناك فائض من أنواع الأكسجين التفاعلية، و/أو نقص في آليات الدفاع المضادة للتأكسد، وتكون البيئة داخل الخلية ضعيفة أمام الإجهاد التأكسدي، أي أمام التأثيرات المتلفة للأنسجة مثل فوق الأوكسدة، وتلف الحمض النووي الوراثي (DNA) والبروتين، وحتى موت الخلية (de Diego-Otero et al., 2009; Stohs, 1995). على الرغم من أنه ما يزال حقلاً أولياً للدراسة، فإن الإجهاد التأكسدي تم بالفعل ربطه بقوة باضطرابات مثل: الاضطراب ثنائي القطب، والاكتئاب، والفصام، ومرض الزهايمر، ومتلازمة فراجيل اكس، ومتلازمة داون، واضطراب طيف التوحد، وفي الغالب سوف يرتبط بكل الاضطرابات العصبية النمائية (de Diego-Otero et al., 2009; Hagerman & Hagerman, 2013; Hansen & Obrietan, 2013; Zhang & Yao, 2013). تعدد الأشكال في جينات المسار التأكسدية، ومستويات المؤكسد المعدلة، والنشاط الإنزيمي بشدة الأعراض والمرحلة النفسية للمرض في الاضطرابات العصبية النمائية (Zhang & Yao, 2013). وبناء على ذلك، أحد مظاهر علاج الاضطرابات العصبية النمائية والذي كان يتم تجاهله بالنسبة لمعظم الاضطرابات هو استخدام مضادات الأوكسدة.

اختلال الميتوكوندريا (Mitochondrial Dysfunction)

مثله مثل علم التخليق، فإن اختلال الميتوكوندريا هو حالياً مجال نام للبحث العصبي النمائي والذي ما يزال هنالك كثير من الجوانب لتوضيحها. باعتبارها "مولد الطاقة" في الخلية (Marazziti et al., 2012)، وتلعب هذه العضية قضيية الشكل دوراً رئيساً في عدة وظائف أساسية أخرى للخلية العصبية (مثل أيض الحمض الأميني، والأيض الشحمي، وأيض الستيرويدات، وتعديل مستويات الكالسيوم، وإنتاج الجذور الحرة؛ Manji et al., 2012). وتملك هذه الوظائف تأثيراً مباشراً في توليد النقل العصبي، والتكيفية، والارتجاعية الخلوية مع الضغط (Manji et al., 2012). ورغم ذلك، فما زال هناك كثير لتعلمه في ضوء أن الأدلة البيولوجية الطبية التي تربط اختلال الميتوكوندريا بالاضطرابات العصبية النمائية هي بشكل أساسي ارتباطات إحصائية. وبصورة أكثر تحديداً، قامت المراجعات البحثية الحديثة بتجميع المقالات التي تتراوح من الفصام، واضطرابات المزاج، ومتلازمة فراجيل اكس، واضطرابات ما قبل طفرة