

## تأثیر عوامل ژنتیکی بر تمرین‌پذیری افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم: یک مرور روایتی



## مقاله مروری

## چکیده

اختلالات طیف اوتیسم، یک اختلال عصبی- رشدی (Neurodevelopmental disorder یا NDD) پیچیده با چالش‌های قابل توجه از جمله نقص عملکرد حرکتی می‌باشد. پاسخ به تمرین بدنی یا تمرین‌پذیری (Trainability) در افراد مبتلا به این اختلال از تنوع بالایی برخوردار است و شواهد نوین این احتمال را مطرح می‌کند که تفاوت‌های فردی می‌توانند تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی قرار گیرند. چشم‌انداز ژنتیکی اوتیسم بسیار ناهمگون و شامل واریانت‌های شایع و نادر متعددی است. مطالعات مختلف نشان داده است که ژن‌هایی همچون Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF)، Adenosine monophosphate deaminase (AKT1)، Apolipoprotein E (APOE) می‌توانند بر میزان تغییرات پس از مداخلات تمرینی اثرگذار باشند و بخشی از ناهمگونی پاسخ به تمرین را توضیح دهند. علاوه بر این، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA (Methylation) در ژن‌های کلیدی عصبی- رشدی مانند گیرنده اکسی‌توسین (OXTR) یا Oxytocin receptor (Oxyc) و Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) و همچنین، نمرات خطر چند ژنی (Polygenic risk score یا PRS) به عنوان عوامل احتمالی مؤثر بر پیامدهای مداخلات توان‌بخشی به ویژه مداخلات ورزشی مطرح شده‌اند. براینده این شواهد حاکی از آن است که توجه به این عوامل زیستی می‌تواند به درک دقیق‌تری از تمرین‌پذیری در افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم کمک کند و زمینه را برای بررسی رویکردهای شخصی‌سازی شده در برنامه‌های تمرینی و توان‌بخشی فراهم سازد. این بینش راه را برای پزشکی دقیق هموار و امکان طراحی مداخلات مناسب به منظور بهبود پیامدهای عملکردی و کیفیت زندگی این جمعیت را فراهم می‌کند...

**کلید واژه‌ها:** اختلالات طیف اوتیسم؛ تنوع ژنتیکی؛ تمرین‌پذیری؛  $VO_2max$ ، اپی‌ژنتیک؛ پزشکی دقیق

**ارجاع:** دانشمندی حسن، مصدق یونس، مهدی‌پور فائزه، مهدی‌پور فاطمه. تأثیر عوامل ژنتیکی بر تمرین‌پذیری افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم: یک مرور روایتی. پژوهش در علوم توانبخشی ۱۴۰۴؛ ۲۱: ۲۱.

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۱/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰

(Motor growth) از جمله تأخیر در نشستن، راه رفتن و عدم کنترل در برنامه‌ریزی حرکتی (Motor planning deficits) نیز هستند (۴، ۵).  
بر اساس مرور منابع، حدود ۷۹ درصد از افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم با چالش‌هایی در عملکرد حرکتی مواجه هستند که توانایی آن‌ها را برای انجام وظایف روزمره کاهش می‌دهد (۴، ۶). متخصصان باید به راهکارهای مداخله‌ای مبتنی بر عملکرد با هدف بهبود سلامت جسمانی و عملکرد روزانه در اختلالات طیف اوتیسم توجه ویژه‌ای داشته باشند (۷). محدودیت‌های عملکرد حرکتی لزوماً نقص عمده‌ای در اختلالات طیف اوتیسم نیست، اما بسیاری از این افراد در مقایسه با افراد سالم (نوروتایپیکال) در تعادل، ثبات وضعیتی، راه رفتن، انعطاف‌پذیری

## مقدمه

اختلالات عصبی- رشدی (Neurodevelopmental disorders یا NDDs) طیف وسیعی از شرایط پیچیده را در برمی‌گیرد که با نقایصی در عملکردهای شناختی، توانایی‌های ارتباطی، رفتارها و یا مهارت‌های حرکتی به دلیل رشد غیر طبیعی مغز تعریف می‌شود (۱). اختلالات طیف اوتیسم گروه گسترده‌ای از NDDs می‌باشد که با ناتوانی در تعاملات اجتماعی و مهارت‌های ارتباطی، رفتارهای کلیشه‌ای، مشکلات حرکتی و علایمی که عملکرد فرد را در زمینه‌های مختلف زندگی تحت تأثیر قرار می‌دهد، مشخص می‌گردد (۲، ۳). علاوه بر اختلال در توانایی‌های اجتماعی و رفتاری، افراد مبتلا به اوتیسم دارای تأخیر در رشد حرکتی

۱- استاد، گروه آسیب‌شناسی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

۲- دکتری تخصصی، گروه تربیت بدنی، دانشگاه ملی مهارت، تهران، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۴- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

نویسنده مسؤول: فاطمه مهدی‌پور؛ کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران

Email: f.mehdipour@webmail.guilan.ac.ir

جدیدی در مورد نقش واریانت‌های ژنتیکی خاص و تعاملات ژن و محیط در تمرین‌پذیری (Trainability) افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم ارائه کرده است. این یافته‌ها ضرورت به‌روزرسانی درک ما از چگونگی تأثیر مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی بر پاسخ‌های فردی به تمرین در اختلالات طیف اوتیسم را نشان می‌دهد. پیشرفت‌های دارویی اخیر بر هدف قرار دادن عملکرد سیناپسی و مسیرهای التهاب عصبی در اختلالات طیف اوتیسم متمرکز شده‌اند و چندین ترکیب جدید در تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی اولیه برای بهبود علائم اصلی و مرتبط، نویدبخش بوده‌اند (۲۷). از این‌رو، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی و تحلیل تأثیر عوامل ژنتیکی بر تمرین‌پذیری افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم بود. در این مطالعه مروری، سعی شد با جمع‌آوری و بررسی مقالات و تحقیقات موجود، نقش عوامل ژنتیکی در توانایی و تمایل فرد برای شرکت در برنامه‌های تمرینی و مداخلات درمانی مشخص شود.

### ژنتیک در افراد اختلالات طیف اوتیسم

پژوهش‌ها ارتباط گسترده ژنومی و مطالعات دوقلوها، پیوسته به شناسایی ژن‌های مؤثر در اختلال طیف اوتیسم کمک کرده‌اند. در همین راستا، تحقیقات ژنتیک مولکولی بیش از ۱۰۰ ژن مرتبط با اختلال طیف اوتیسم را شناسایی کرده‌اند که جهش‌های نادر و آسیب‌زای آن‌ها در ۱۰ تا ۲۵ درصد از مبتلایان دیده می‌شود (۲۸). از سوی دیگر، پژوهش‌های ژنتیک کمی نشان داده است که اگرچه بخش بزرگی از وراثت‌پذیری اختلال طیف اوتیسم به واریانت‌های ژنتیکی رایج بازمی‌گردد، اما معماری ژنتیکی این اختلال بسیار ناهمگون می‌باشد (۲۹). مطالعات جدیدتر در مقیاس بزرگ مانند تحقیقات ارتباط گسترده ژنومی و توالی‌یابی کامل اگزوم، این معماری ژنتیکی را بیش از پیش روشن ساخته‌اند. تحقیقات Grove و همکاران (۳۰) و Fu و همکاران (۳۱) بیش از ۱۸۰ جایگاه ژنی مرتبط با خطر اختلال طیف اوتیسم را شناسایی کردند. این جایگاه‌ها شامل ترکیبی از واریانت‌های رایج و نادر در ژن‌های کلیدی سیناپسی مانند NRXN1، Synaptic Ras-GAP، SYNGAP1 و DLG4 هستند؛ ژن‌هایی که نقش مهمی در سبب‌شناسی اختلال طیف اوتیسم و اتصال‌پذیری عصبی ایفا می‌کنند. این یافته‌ها بر ماهیت چند ژنی و ناهمگون اوتیسم تأکید دارند؛ وضعیتی که در آن، ترکیبی از واریانت‌های نادر و رایج، پروفایل خطر ژنتیکی هر فرد را شکل می‌دهد. در پژوهش‌های اولیه که بر رویکرد ژن کاندید متمرکز بودند، ژن‌هایی مانند ARX، RELN، MECP2، NLGN3، NLGN4، TSC2 و UBE3A شناسایی شدند (۳۲-۳۰).

با پیشرفت فن‌آوری، تکنیک‌های توالی‌یابی نوین، ماهیت چند ژنی و ناهمگون اختلال طیف اوتیسم را تأیید کردند (۳۳-۳۲)؛ البته موارد نادری از سندرم‌های تک ژنی و خانوادگی مانند سندرم رت (Rett syndrome)، سندرم ایکس شکننده (Fragile X syndrome)، توبروس اسکلروزیس (Tuberous sclerosis) و سندرم شوورس هویج میکروز (Schuurs-Hoeijmakers syndrome) نیز وجود دارند که در آن‌ها یک ژن منفرد عامل اصلی بیماری است (۸-۴). در دهه‌های اخیر، مطالعات پیوستگی ژنتیکی و تحقیقات ارتباط گسترده ژنومی نیز جایگاه‌های ژنی متعددی را شناسایی کرده‌اند که هم شامل واریانت‌های تک نوکلئوتیدی رایج و هم تغییرات نادر در تعداد کپی با نفوذپذیری بالا می‌شوند (۴۴-۳۸).

### نمرات خطر چند ژنی و پزشکی شخصی‌سازی شده

نمره خطر چند ژنی (Polygenic risk score یا PRS) یک معیار کمی است

مفاصل و سرعت دچار مشکل هستند. در این افراد، هماهنگی حرکتی محدود، نقص در مهارت‌های حرکتی ظریف و درشت، حرکات تکراری و کلیشه‌ای شایع است (۱۰-۸). مشارکت در فعالیت‌های بدنی برای افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم به دلیل چالش‌هایی در عملکردهای حرکتی، انگیزه و خودکنترلی، اغلب دشوار می‌باشد. به طور کلی، کودکان و نوجوانان مبتلا به اوتیسم به دلیل اختلالات اجتماعی و رفتاری، کمتر در فعالیت‌های بدنی شرکت می‌کنند و در معرض خطر کم‌تر حرکتی و پیامدهای منفی آن قرار دارند (۱۱). توسعه تحرک و مهارت‌های حرکتی مطلوب، یک هدف کلیدی برای این افراد است تا توانایی خود را برای کنترل محیط زندگی‌شان بهبود بخشند (۱۲). در حقیقت، چالش‌های حرکتی در کودکان مبتلا به اوتیسم اغلب به شکل‌های خاصی بروز می‌کند که نیازمند توجه ویژه است. اختلالاتی مانند هایپوتونی (کاهش تون عضلانی) و آپراکسی یا کنش‌پریشی حرکتی (Apraxia) در این جمعیت بسیار شایع می‌باشد (۱۳). این نقایص فراتر از مهارت‌های حرکتی، بر آمادگی جسمانی عمومی (Physical fitness)، تعادل و ثبات پاسیجرال نیز تأثیر منفی می‌گذارد (۱۵، ۱۴). به طور خاص، عملکرد ضعیف مجموعه کمری- لگنی به عنوان هسته مرکزی ثبات بدن، ارتباط مستقیمی با ضعف تعادل ایستا و پویا در این کودکان دارد و تقویت آن می‌تواند یک هدف درمانی کلیدی باشد (۱۶). از این‌رو، مشارکت دادن این کودکان در فعالیت‌های بدنی که به طور هم‌زمان بر بهبود تعاملات اجتماعی و تقویت مهارت‌های حرکتی متمرکز است، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد (۱۸، ۱۷). در این راستا، علاوه بر روش‌های سنتی، می‌توان از رویکردهای نوین مانند بازی‌های ویدئویی فعال (Interactive video games) نیز بهره برد که به صورت هدفمند به بهبود تعادل کمک می‌کند و می‌تواند جایگزین مناسبی برای فعالیت‌های گروهی باشد (۲۰، ۱۹). رویکردهای مختلفی به منظور ارزیابی و بهبود مهارت‌های حرکتی افراد مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم به کار گرفته می‌شود (۲۱). از دیدگاه زیستی، ژنتیک به بررسی تغییرات در توالی DNA می‌پردازد که می‌تواند خطر ابتلا به NDDs از جمله اختلالات طیف اوتیسم را افزایش دهد؛ در حالی که اپی‌ژنتیک به تغییرات تنظیمی برگشت‌پذیر در بیان ژن‌ها گفته می‌شود که بدون تغییر در توالی DNA و تحت تأثیر عوامل محیطی و رشدی رخ می‌دهد (۲۳، ۲۲). مجموع این عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌تواند یک پروفایل خطر ژنتیکی ایجاد نمایند که نشان‌دهنده استعداد زیستی فرد برای بروز اختلال و شدت فنوتیپ‌های بالینی آن است (۲۴).

با پیشرفت در شناسایی ژن‌های پرخطر برای اختلالات طیف اوتیسم، محققان اکنون می‌توانند بر روی کشف بیماری‌زایی این تغییرات ژنتیکی و بررسی مکانیسم‌های بیماری‌زایی هم‌گرا به عنوان اهداف مولکولی برای رویکردهای درمانی آینده تمرکز کنند (۲۲). این درک عمیق‌تر می‌تواند منجر به تولید داروهای جدیدی شود که به طور خاص عناصر ژنتیکی و بیولوژیکی مرتبط با اختلالات طیف اوتیسم را هدف قرار می‌دهند و به طور بالقوه به درمان‌های دقیق‌تر و مؤثرتر منجر می‌شوند (۲۵). تحقیقات ژنتیکی اخیر نشان می‌دهد که ژن‌های گوناگون مرتبط با اوتیسم و سایر NDDs در چند مسیر کلیدی مشترک عصبی هم‌گرا می‌شوند. تمرکز فعلی پژوهش‌ها بر درک این الگوهای هم‌گرایی است تا با استفاده از فن‌آوری‌های نوین، راه را برای تشخیص و درمان‌های دقیق‌تر در آینده فراهم نماید (۲۶).

افراد مبتلا به NDDs برای کسب و بهبود توانایی‌های خود به تمرین نیاز دارند و ژنتیک یک عامل اصلی تأثیرگذار بر این فرایند است. طبقه‌بندی افراد بر اساس پلی‌مورفیسم‌های (چند ریختی) ژنتیکی، می‌تواند منجر به رویکردهای شخصی‌سازی شده شود. پیشرفت‌های اخیر در مطالعات ژنتیک و اپی‌ژنتیک، بینش

این اختلال، در تمام آزمون‌های آمادگی جسمانی و مهارت حرکتی، نمرات پایین‌تری کسب می‌کنند (۵۹، ۵۸). آمادگی جسمانی مرتبط با سلامت (Health-related physical fitness) که از طریق فعالیت بدنی منظم حاصل می‌شود، شامل شاخص‌هایی همچون ترکیب بدنی، Aerobic Fitness، VO2max، انعطاف‌پذیری و آمادگی عضلانی (Muscular fitness) است (۶۰، ۶۱). آزمون‌های متعددی برای ارزیابی مهارت‌های حرکتی و جسمی کودکان مبتلا به اوتیسم به کار می‌روند که آزمون مهارت حرکتی Bruininks-Oseretsky (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency-2<sup>nd</sup> Edition) یا BOT-2) از جمله آن‌هاست (۲۱). خوشبختانه پژوهش‌های مداخله‌ای نشان داده‌اند که برنامه‌های تمرینی ساختار یافته و هدفمند، به طور قابل توجهی می‌توانند شاخص‌های کلیدی عملکرد حرکتی و ثبات مرکزی را در کودکان مبتلا به اوتیسم بهبود بخشند (۶۲).

### تأثیر فعالیت بدنی بر بهبود علایم اوتیسم

مداخلات مبتنی بر تمرینات جسمانی، راهکار رایجی برای بهبود علایم اختلال طیف اوتیسم به شمار می‌رود (۶۵-۶۳). ورزش نه تنها آمادگی جسمانی را تقویت می‌کند، بلکه به کاهش الگوهای رفتاری ناسازگار نیز کمک می‌کند (۵۹). از آنجا که نقایص حرکتی از سنین پایین آشکار و با افزایش سن برجسته‌تر می‌شوند، مداخلات مبتنی بر فعالیت بدنی باید در اولویت قرار گیرد (۶۶). همچنین، سبک زندگی کم‌تحرک در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و چاقی را افزایش می‌دهد. این امر ورزش را به ابزار مؤثری برای پیشگیری تبدیل می‌کند (۶۷). به ویژه ورزش‌های هوازی، در بهبود تعادل، انعطاف‌پذیری و کاهش حرکات کلیشه‌ای و رفتارهای ناسازگار مؤثر می‌باشند (۶۸-۷۰).

### رابطه بین ژنتیک و تمرین‌پذیری در افراد مبتلا به اوتیسم

تمرین‌پذیری به میزان بهبودی در شاخص‌های آمادگی جسمانی یا مهارت در پاسخ به یک دوره تمرینی اطلاق می‌شود (۷۱). آمادگی قلبی-تنفسی که با VO2max سنجیده می‌شود، پیش‌بینی‌کننده قدرتمندی برای بیماری‌های مزمن و مرگ و میر است (۷۲). تفاوت‌های بین‌فردی چشمگیری در پاسخ به تمرینات ورزشی وجود دارد که بخش قابل توجهی از آن ریشه در تنوع ژنتیکی دارد (۷۳، ۷۴). مطالعات تجمع خانوادگی از جمله تحقیقات دوقلوها و پژوهش خانواده (HERITAGE Health, Risk factors, exercise Training And Genetics) HERITAGE Family Study) نشان داده‌اند که وراثت‌پذیری VO2max به ۵۰ درصد می‌رسد (۷۷-۷۵). قوی‌ترین شواهد در این زمینه از مطالعه بزرگ HERITAGE به دست آمده است که در آن ۴۷۳ بزرگسال سفید پوست از ۹۹ خانواده، یک برنامه تمرین هوازی با شدت متوسط را به مدت ۲۰ هفته دنبال کردند که منجر به افزایش میانگین ۴۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه VO2max شد (۷۵). ابزارهای ژنتیکی نوین مانند تحقیقات ارتباط گسترده ژنومی، تحلیل بیان RNA و توالی‌یابی کل اگزوم، درک ما را از مبانی ژنتیکی تمرین‌پذیری عمیق‌تر کرده و مسیر را برای توسعه ژنومیک شخصی‌سازی شده هموار ساخته است (۷۸). با این حال، پژوهش‌ها در حوزه ژنومیک ورزشی هنوز در مراحل اولیه قرار دارد و استفاده از ابزارهای ژنتیکی برای شخصی‌سازی برنامه‌های ورزشی برای افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم نیازمند انجام مطالعات بیشتری است. رویکردهای مولتی‌امیکس به ادغام هم‌زمان لایه‌های مختلف داده‌های

که با جمع کردن اثر تجمعی چندین تک نوکلئوتید پلی‌مورفیسم (SNP) یا Single nucleotide polymorphism) مرتبط با وضعیت مورد نظر، مانند اوتیسم به دست می‌آید و نشان دهنده بار ژنتیکی کلی ناشی از واریانت‌های شایع در جمعیت است (۴۵). علاوه بر واریانت‌های ژنتیکی نادر، PRS که حاصل تجمیع اثر واریانت‌های رایج شناسایی شده در پژوهش‌های ارتباط گسترده ژنومی است، با اختلال طیف اوتیسم ارتباط دارد. در اختلال طیف اوتیسم، PRS با ویژگی‌های فنوتیپی و ساختارهای بیولوژیک مرتبط گزارش شده است و اثر آن در کنار واریانت‌های نادر به صورت تجمعی بر خطر بیماری تأثیر می‌گذارد (۴۷، ۴۶). یک فرض منطقی آن است که شناخت بهتر معماری ژنتیکی می‌تواند منجر به طراحی مداخلات شخصی‌سازی شده و مؤثرتر شود. با این حال، مطالعات محدودی به این موضوع پرداخته‌اند که چگونه می‌توان از داده‌های ژنتیکی از جمله PRS یا زیرگروه‌های ژنتیکی مشخص در افراد مبتلا به اوتیسم، برای جهت‌دهی به انتخاب یا توسعه درمان‌ها استفاده کرد (۲۴).

نکته قابل توجه این که پاسخ به آموزش گروهی مهارت‌های اجتماعی در افرادی با PRS بالاتر برای اختلال طیف اوتیسم و اختلال بیش‌فعالی/ کمبود توجه (ADHD یا Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) به ویژه در دوره پیگیری، ضعیف‌تر از مراقبت‌های استاندارد گزارش شده است که بیان‌کننده نقش عوامل ژنتیکی شایع در تعدیل اثربخشی مداخلات رفتاری می‌باشد (۴۸). الگوی مشابهی پیش‌تر در افراد دارای تغییرات نادر در تعداد کپی (Copy number) مشاهده شده است؛ به طوری که حاملان Copy number variations (CNVs) پاتوژنیک، اغلب پیامدهای ضعیف‌تری از مداخلات روان‌اجتماعی استاندارد نشان می‌دهند که این موضوع بر ناهمگونی زیستی پاسخ درمانی در اوتیسم تأکید دارد (۵۰، ۴۹).

### اپی‌ژنتیک و تعامل ژن و محیط

پژوهش‌های اپی‌ژنتیکی بر روی ژن‌های مؤثر در سیستم عصبی، تغییرات متیلاسیون DNA را که مختص اختلال طیف اوتیسم است، آشکار ساخته‌اند. به عنوان مثال، در نمونه‌های مغزی پس از مرگ افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم، افزایش متیلاسیون DNA در مناطق پرموتور ژن‌های OXTR، Engrailed-2، EN2) و ریلین (RELN) با کاهش سطح بیان این ژن‌ها همراه بود. علاوه بر این، در بافت مغزی این افراد، هیدروکسی متیلاسیون بالا و افزایش اتصال پروتئین MeCP2 که با خاموشی ژن مرتبط است، در ناحیه پرموتور ژن گلوتامات دکربوکسیلاز ۱ (Glutamic acid decarboxylase یا GAD1) یافت شد (۵۲، ۵۱).

مطالعات جدید نشان داده‌اند که مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی، نقش مهمی در پاتوژنز اختلال طیف اوتیسم ایفا می‌کنند و می‌توانند تحت تأثیر عوامل محیطی و مداخلات غیر دارویی از جمله فعالیت بدنی تغییر یابند (۵۴، ۵۳). در این راستا، الگوهای متیلاسیون غیر طبیعی در ژن‌های کلیدی دخیل در تکامل و عملکرد عصبی از جمله OXTR و Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) به طور مکرر در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم گزارش شده است که با اختلال در رفتارهای اجتماعی و انعطاف‌پذیری عصبی مرتبط می‌باشد (۵۷-۵۵).

### فعالیت بدنی در افراد مبتلا به اوتیسم

تأخیر در عملکرد حرکتی، یکی از ویژگی‌های بارز اختلال طیف اوتیسم محسوب می‌شود و تحقیقات به طور پیوسته نشان می‌دهد که نوجوانان مبتلا به

زیستی شامل ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، اپیژنومیکس و متابولومیکس اشاره دارند و به عنوان ابزار قدرتمندی برای شناسایی شبکه‌های مولکولی پیچیده در اختلالات نوروتکاملی به کار می‌روند (۷۹). رویکردهای مولتی‌امیکس به طور فزاینده‌ای به منظور شناسایی امضاهای مولکولی که قادر به پیش‌بینی پاسخ به مداخلات در اختلال طیف اوتیسم هستند، به کار گرفته می‌شود (۸۰). این رویکردها با هدف درک همگونی در دل ناهمگونی گسترده اوتیسم، به دنبال کشف مکانیسم‌های همگرایی بیماری و زیست‌نشانه‌های طبقه‌بندی‌کننده هستند تا راه را برای درمان‌های هدفمند و شخصی شده هموار نمایند. به عنوان مثال، Matoba و همکاران با ادغام داده‌های ژنومیکس و ترانسکریپتومیکس، ژن‌ها و مسیرهای جدیدی را کشف کردند که با نتایج حرکتی و شناختی در اختلال طیف اوتیسم مرتبط بودند (۸۱).

### ژن‌های کاندید مرتبط با $VO_2max$ و اوتیسم

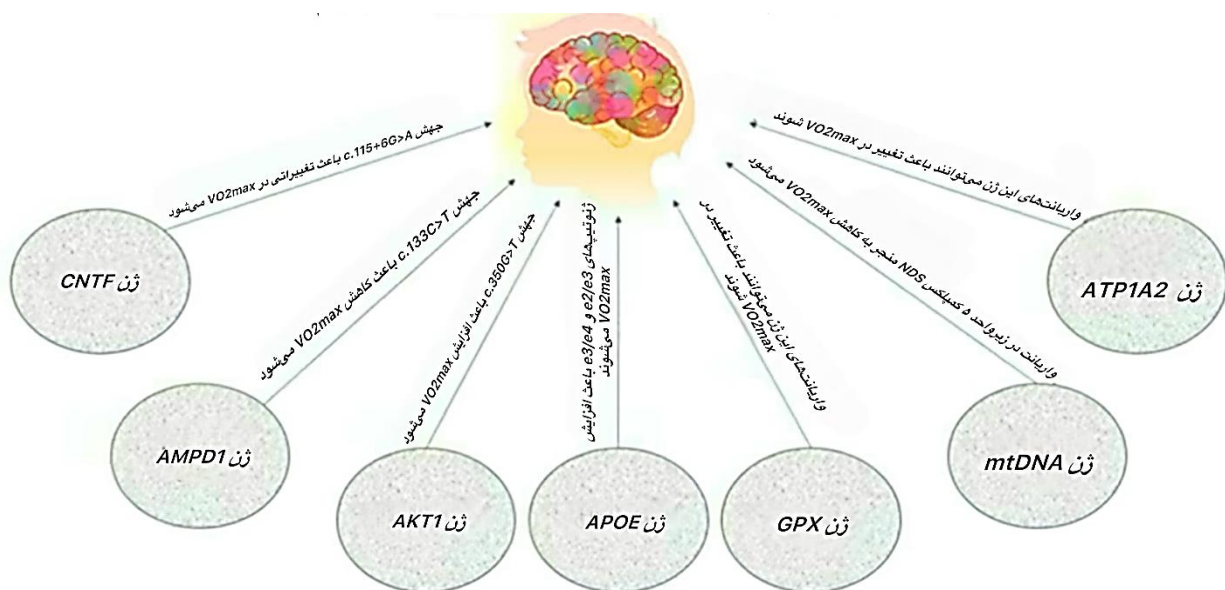
رویکرد ژن کاندید بر این فرض استوار است که برخی پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی مشخص، با میزان تمرین‌پذیری ارتباط دارند. این پلی‌مورفیسم‌ها در واقع به عنوان نشانگرهایی عمل می‌نمایند که کمک می‌کنند واریانت‌های ژنتیکی واقعی و مؤثر که هنوز دقیق شناخته نشده‌اند، شناسایی شوند (۸۲).

در این بخش، به بررسی واریانت‌های ژنتیکی مؤثری پرداخته شد که هم در تمرین‌پذیری و هم در بیماری‌زایی اختلال طیف اوتیسم نقش دارند (شکل ۱). از آن‌جا که  $VO_2max$  تحت تأثیر عملکرد عضلانی است، فرض می‌شود ژن‌های کدکننده پروتئین‌های سیستم عضلانی در تنوع ژنتیکی تمرین‌پذیری  $VO_2max$  نقش داشته باشند. بر اساس مطالعه CAREGENE، ارتباط ۱۲ ژن و ۲۱ واریانت ژنتیکی با فنوتیپ‌های عضلانی و تمرین‌پذیری بررسی گردید (۸۳).

ژن *CNTF* (Ciliary Neurotrophic Factor): این ژن که فاکتور نوروتروفیک مزگانی را کد می‌کند، در اختلالات نورودژنراتیو و حفظ بقای نورون‌ها نقش دارد و بی‌نظمی در آن، در اختلالات طیف اوتیسم نیز گزارش شده است (۸۸). نتایج مطالعه Thomaes و همکاران نشان داد که واریانت

نسبی می‌شود (۸۳).  
ژن *Adenosine monophosphate deaminase (AMPD1)*: این ژن که بر روی کروموزوم (1p13) نگاشته شده است، پروتئین آدنوزین مونوفسفات دامیناز را که دامیناسیون AMP به IMP را کاتالیز کرده است، کدگذاری می‌کند و در چرخه نوکلئوتید پورین نقش کلیدی دارد و با متابولیسم انرژی در عضله مرتبط است. نتایج تحقیق Zhang و همکاران نشان داد که انواع بالقوه جهش در ژن AMPD1 در افراد مبتلا به اوتیسم مشاهده شده است (۸۶). نتایج پژوهش Rico-Sanz و همکاران (در چارچوب مطالعه HERITAGE) که بر روی افراد ۱۷ تا ۶۵ سال انجام شد، نشان داد که افراد هموزیگوت، ژنوتیپ (TT) برای واریانت AMPD1:c.133C>T, p.Gln45\*, rs17602729 پس از یک دوره ۲۰ هفته‌ای تمرینات تداومی با شدت متوسط، در مقایسه با دارندگان ژنوتیپ‌های CT و CC، پاسخ ضعیف‌تری به تمرینات نشان دادند (۸۷).

ژن *AKT1* دگرگونی‌ها و واریانت‌های ژن AKT1 به طور معنی‌داری با اختلالات روان‌پزشکی شدید از جمله روان‌پریشی (اسکیزوفرنی) و اختلال دو قطبی مرتبط گزارش شده است و شواهد حاصل از مطالعات ارتباط ژنتیکی و بیان پروتئین، نقش این ژن را در پاتوفیزیولوژی مشترک این اختلالات تقویت می‌کند (۸۹، ۸۸). شواهد ژنتیکی نوین نشان می‌دهد که واریانت‌های نادر در ژن AKT1، می‌توانند خطر ابتلا به اختلال طیف اوتیسم را افزایش دهند و این موضوع همپوشانی مکانیسم‌های مولکولی بین NDD و روان‌پزشکی را برجسته می‌کند. Onore و همکاران به بررسی نقش اختلالات در مسیر سیگنالینگ Akt/mTOR در کودکان مبتلا به اوتیسم پرداختند و اشاره کردند که جهش‌های ژنتیکی در این مسیر از جمله ژن AKT1، می‌تواند با افزایش خطر اوتیسم مرتبط باشد (۹۰). همچنین، بررسی‌های دیگر نشان داده‌اند که تغییرات در ژن‌های مرتبط با مسیرهای سیگنالینگ مانند PI3K/AKT/mTOR، می‌توانند در پاتوفیزیولوژی اوتیسم نقش داشته باشند و این موضوع نشان دهنده همپوشانی مولکولی بین NDD و روان‌پزشکی است (۹۱).



شکل ۱. ژن‌ها و واریانت‌های ژنتیکی دخیل در تمرین‌پذیری  $VO_2max$  مرتبط با اختلال طیف اوتیسم

تمرین‌پذیری  $VO_{2max}$  مرتبط است. در ظاهر افرادی که پاسخ ضعیفی به تمرینات می‌دهند، دارای تعداد بیشتری واریانت در ۱۳ جایگاه مشخص از DNA میتوکندریایی خود هستند که این جایگاه‌ها شامل ژن‌های کدکننده پروتئین از جمله  $mt-CYTB$   $mt-ND5$   $mt-ND1$  و نواحی فرامتغیر (HVRs) یا (Hypervariable regions) بودند (۱۰۸).

### محدودیت‌ها

پژوهش حاضر از نوع مروری روایتی بود و بر خلاف مرورهای سیستماتیک، فاقد ارزیابی کیفیت ساختار یافته مقالات و متآنالیز می‌باشد. مهم‌ترین محدودیت این مرور، کمبود مستقیم مطالعاتی است که به صورت تجربی، ارتباط هم‌زمان یک واریانت ژنتیکی خاص را با میزان پاسخدهی  $VO_{2max}$  به مداخلات تمرین بدنی در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم بررسی کرده باشند. عمده شواهد ارایه شده در بخش ژن‌های کاندید مانند  $CNTF$ ،  $AMPD1$ ،  $AKT1$  و  $APOE$  از مطالعاتی است که در جمعیت‌های عمومی انجام شده‌اند و سپس ارتباط نظری این ژن‌ها با پاتوبیولوژی اوتیسم مطرح شده است. تعداد تحقیقاتی که به طور مستقیم تأثیر پلی‌مورفیسم‌های این ژن‌ها را بر تغییرات  $VO_{2max}$  ناشی از تمرین در جمعیت اوتیسم سنجیده باشند، بسیار اندک است. این شکاف پژوهشی، تعمیم‌پذیری یافته‌های ژنومیک ورزشی را به جمعیت اوتیسم با چالش مواجه می‌سازد. همچنین، با توجه به تمرکز ویژه این مرور بر  $VO_{2max}$ ، ممکن است سایر جنبه‌های مهم تمرین‌پذیری مانند بهبود مهارت‌های حرکتی یا کاهش رفتارهای تکراری که احتمالاً تحت تأثیر عوامل ژنتیکی متفاوتی هستند، کمتر مورد توجه قرار گرفته باشند. در نهایت، از آن‌جا که این حوزه به سرعت در حال تحول است، یافته‌های این مرور به مقالات منتشر شده تا جولای سال ۲۰۲۵ محدود هستند (۱۰۸، ۱۰۰، ۹۳، ۸۷، ۸۳، ۷۸-۷۲، ۴۸).

### پیشنهادات

یافته‌های حاصل از مرور حاضر، بیانگر وجود یک خلأ پژوهشی جدی در زمینه تعامل میان پروفایل ژنتیکی و میزان پاسخدهی فیزیولوژیک به مداخلات ورزشی در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم است. با توجه به ناهمگونی (Heterogeneity) فنوتیپی وسیع در پیامدهای حرکتی و رفتاری این کودکان در مواجهه با پروتکل‌های تمرینی مشابه، ضرورت دارد مطالعات آینده از رویکردهای مداخله‌ای یکسان‌نگر فاصله بگیرند و به سمت متدولوژی‌هایی حرکت کنند که در آن‌ها شاخص‌های ژنتیکی مرتبط با متابولیسم عضلانی و تحول عصبی همچون واریانت‌های  $AMPD1$  یا  $CNTF$  به عنوان متغیرهای پیش‌بین یا تعدیل‌گر در مدل‌های تحلیل لحاظ گردند. این رویکرد می‌تواند تبیین‌کننده تفاوت‌های فردی در شاخص‌هایی همچون تعادل ایستا و پویا یا توان‌های می‌باشد و پدیده پاسخ‌دهندگان بهینه و پاسخ‌دهندگان حداقلی را در این جمعیت شفاف‌سازی نماید. علاوه بر این، از آن‌جا که اغلب شواهد موجود پیرامون ظرفیت تمرین‌پذیری از جوامع غیر اوتیسم استخراج شده است، انجام مطالعات مقدماتی جهت اعتبارسنجی این یافته‌ها در گروه‌های خاص اختلال طیف اوتیسم الزامی به نظر می‌رسد. مستندسازی دقیق پروفایل‌های زیستی شرکت‌کنندگان در طول مداخلات ورزشی، می‌تواند گامی کلیدی در راستای شخصی‌سازی برنامه‌های توان‌بخشی و ورزشی محسوب شود. در نهایت، با توجه به ماهیت نوظهور پیوند میان ژنتیک و

خانواده پروتئینی AKT شامل سه عضو به نام‌های  $AKT1$ ،  $AKT2$  و  $AKT3$  است که در راه‌های پیام‌رسانی فسفاتیدیل اینوزیتول کیناز (Phosphoinositide 3-kinases یا PI3K) و گلیکوژن سنتاز کیناز (Glycogen synthase kinase-3 یا GSK3) نقش دارند (۹۲). ژن  $AKT1$  با رشد و تمایز عضلات اسکلتی نیز مرتبط است. نتایج تحقیق Jenkins و همکاران نشان داد که واریانت  $AKT1:c.-350G>T$ ، rs1130214 ژنوتیپ TT/GT پس از ۲۴ هفته تمرینات تداومی با شدت متوسط،  $VO_{2max}$  این افراد را در مقایسه با افراد دارای ژنوتیپ GG به طور معنی‌داری افزایش داد (۹۳).

**ژن  $ATP1A2$**  این ژن کدکننده زیرواحد آلفا-۲ آنزیم  $Na^+/K^+$  ATPase است که نقش حیاتی در حفظ تعادل الکترولیت‌ها و تحریک‌پذیری غشای عضله دارد. این آنزیم با کنترل یون‌های سدیم و پتاسیم در عضلات در حال فعالیت، می‌تواند بر عملکرد استقامتی و قابلیت تمرین‌پذیری تأثیر بگذارد. نتایج پژوهش‌ها نشان داده است که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در این ژن می‌توانند با تغییر در ویژگی‌های متابولیک عضله اسکلتی، پاسخ به فعالیت بدنی و استقامت قلبی-تنفسی را تحت تأثیر قرار دهند. این یافته‌ها بیانگر نقش کلیدی  $ATP1A2$  در تعیین عملکرد استقامتی و سازگاری عضله به تمرین است (۹۵، ۹۴).

**ژن  $APOE$**  در بیماری‌ها یا اختلالات سیستم عصبی مرکزی، متیلاسیون نامناسب DNA مشاهده شده است (۹۶). ژن آپولیپوپروتئین E ( $APOE$ ) وظیفه کدگذاری گلیکوپروتئینی را بر عهده دارد که در محیط پیرامونی و مغز با لیپوپروتئین‌ها همراه است (۹۷). گزارش‌ها حاکی از آن است که متیلاسیون غیر طبیعی این ژن به بیماری آلزایمر می‌انجامد؛ اختلالی که ممکن است ساز و کارهای مشترکی با اختلالات طیف اوتیسم داشته باشد (۹۸). پلی‌مورفیسم‌های ژن  $APOE$  ( $\epsilon 2$  and  $\epsilon 4$ ) در اتیولوژی مستعد بودن فرد برای ابتلا به اختلال طیف اوتیسم نقش دارند (۹۹، ۹۸). همچنین، تمرین‌پذیری در افراد ۱۸ تا ۴۰ ساله چینی دارای ژنوتیپ‌های  $APOE$  ( $\epsilon 2/\epsilon 3$  and  $\epsilon 3/\epsilon 4$ ) پس از یک دوره شش ماهه تمرینات تداومی پیش‌رونده (Progressive continuous training) با شدت متوسط، به طور معنی‌داری بیشتر از سایر ژنوتیپ‌های  $APOE$  بود (۱۰۰).

**استرس اکسیداتیو:** بالا بودن سطح استرس اکسیداتیو، یکی از عوامل دخیل در بیماری‌زایی بیماری‌های نورودژنراتیو محسوب می‌شود (۱۰۱). در افراد مبتلا به این بیماری‌ها، سطح آنزیم‌های گلووتاتیون پراکسیداز (Glutathione peroxidase یا GPX) و سلنوپروتئین P (Sepp) و همچنین، بیان ژن‌های تنظیم‌کننده آن‌ها اغلب غیر طبیعی است. در همین راستا، بین ژنوتیپ‌ها یا هاپلوتیپ‌های ژن GPX و قابلیت تمرین‌پذیری  $VO_{2max}$  ارتباط وجود دارد (۱۰۲).

**اختلال عملکرد میتوکندری:** اختلال در عملکرد میتوکندری در حدود ۵ درصد از کودکان دارای اختلالات طیف اوتیسم گزارش شده است (۱۰۳). نقص‌های میتوکندریایی می‌توانند منجر به بروز تغییرات مغزی، رفتاری و متابولیکی شوند که با علایم اختلال طیف اوتیسم همخوانی دارند (۱۰۴). از جمله این تغییرات می‌توان به فعالسازی میکروگلیا، کاهش سطح گلووتاتیون، رفتارهای تکراری، اختلال در تعاملات اجتماعی، بیش‌فعالی و استرس اکسیداتیو اشاره کرد (۱۰۵، ۱۰۶). DNA میتوکندریایی وظیفه کدگذاری چندین زیرواحد آنزیمی را بر عهده دارد که در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو نقش دارند و می‌توانند عاملی کلیدی در تعیین استقامت و تمرین‌پذیری باشند (۱۰۷). در همین راستا، نتایج مطالعه Vellers و همکاران با مقایسه افراد با پاسخدهی بالا و پاسخدهی پایین به تمرینات هوازی نشان داد که واریانت‌های ژنتیکی در ژنوم میتوکندریایی با قابلیت

دقیق ملاحظاتی اخلاقی در استفاده از داده‌های ژنومی خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام افرادی که در به ثمر رسیدن پژوهش مروری حاضر نقش داشته‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

### نقش نویسندگان

طراحی و ایده‌پردازی پروژه: یونس مصدق  
جذب منابع مالی برای انجام پروژه: -  
خدمات پشتیبانی و اجرایی و علمی پروژه: فاطمه مهدی‌پور  
فراهم کردن تجهیزات و نمونه‌های مطالعه: یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور  
جمع‌آوری داده‌ها: یونس مصدق، فاطمه مهدی‌پور  
تحلیل و تفسیر نتایج: فاطمه مهدی‌پور، حسن دانشمندی، یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور  
تنظیم دست‌نوشته: حسن دانشمندی، یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور، فاطمه مهدی‌پور  
ارزیابی تخصصی دست‌نوشته از نظر مفاهیم علمی: حسن دانشمندی، یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور، فاطمه مهدی‌پور  
تأیید دست‌نوشته نهایی جهت ارسال به دفتر مجله: حسن دانشمندی، یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور، فاطمه مهدی‌پور  
مسئولیت حفظ یکپارچگی فرایند انجام مطالعه از آغاز تا انتشار و پاسخگویی به نطرات داوران: حسن دانشمندی، یونس مصدق، فائزه مهدی‌پور، فاطمه مهدی‌پور

### منابع مالی

مطالعه حاضر حاصل یک پژوهش شخصی و فاقد حمایت مالی می‌باشد. دانشگاه‌های گیلان، ارومیه و تهران در جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل و گزارش آن‌ها، تنظیم دست‌نوشته و تأیید نهایی مقاله برای انتشار اعمال نظر نداشتند.

### تعارض منافع

نویسندگان دارای تعارض منافع نمی‌باشند.

علوم ورزشی در حیطه اوتیسم، تدوین چارچوب‌های نظری در خصوص مکانیسم‌های اپی‌ژنومیک (تأثیر تمرین بر بیان ژن) اولویت بالایی دارد. توسعه این زیربناهای نظری، مسیر را برای مداخلات هدفمندتر هموار می‌نماید و به متخصصان امکان می‌دهد تا بر اساس پتانسیل ژنتیکی هر فرد، تجویز دقیق نسخه ورزشی شامل نوع، شدت و دز بهینه فعالیت بدنی را طراحی نمایند.

### نتیجه‌گیری

ترکیب یافته‌های حاصل از منابع مورد بررسی در تحقیق حاضر، چشم‌اندازی نظری را ترسیم می‌کند که بر اساس آن، به نظر می‌رسد نشانگرهای ژنتیکی شاید بتوانند به عنوان یکی از عوامل مؤثر در تبیین تفاوت‌های فردی در پاسخ به تمرین به ویژه در متغیرهایی مانند ظرفیت هوازی در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم مطرح باشند. با این وجود، با توجه به ماهیت روایتی مرور حاضر و اتکا بر ادبیات پراکنده در دو حیطه مجزای ژنتیک تمرین و بیولوژی اوتیسم، هرگونه اظهارنظر قاطعانه درباره وزن دقیق این تأثیرگذاری، نیازمند احتیاط فراوان است. شواهد کنونی شاید بیش از این که بر پیوندهای علی مستقیم دلالت داشته باشند، بر وجود امکان همگرایی میان واریانت‌های ژنتیکی و مکانیسم‌های اپی‌ژنومیک در پاسخ‌های فیزیولوژیک جمعیت اوتیسم اشاره کنند. بنابراین، به منظور عبور از استنتاج‌های غیر مستقیم و در جهت دستیابی به کاربردهای بالینی، به نظر می‌رسد لازم باشد مسیر پژوهشی این حوزه از تلفیق داده‌های حوزه‌های مجزا به سمت اجرای مطالعاتی حرکت نماید که به صورت اختصاصی تعامل ژنوتیپ و تمرین‌پذیری را در این جمعیت واکاوی نمایند. چنین رویکردی ممکن است مستلزم طراحی مدل‌های پژوهشی باشد که با در نظر گرفتن متغیرهای تعدیل‌گر ژنتیکی و بهره‌گیری از مدل‌های چند رشته‌ای، به دنبال شفاف‌سازی مکانیسم‌های زیربنایی باشد تا زمینه برای ارتقای قدرت تعمیم‌پذیری یافته‌ها فراهم آید. در مجموع، هرچند افق حرکت به سمت مداخلات ورزشی شخصی‌سازی شده برای افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم امیدوارکننده تلقی می‌شود، اما این حوزه احتمالاً همچنان در مراحل مقدماتی تئوری‌پردازی قرار دارد و تثبیت آن به عنوان یک ابزار کاربردی در پروتکل‌های توان‌بخشی اغلب منوط به تولید شواهد تجربی مستقیم و رعایت

### References

- Mullin AP, Gokhale A, Moreno-De-Luca A, Sanyal S, Waddington JL, et al. Neurodevelopmental disorders: mechanisms and boundary definitions from genomes, interactomes and proteomes. *Transl Psychiatry*. 2013; 3(12): e329.
- Sowa M, Meulenbroek R. Effects of physical exercise on autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Res Autism Spectr Disord*. 2012; 6(1): 46-57.
- Silverman JL, Thurm A, Ethridge SB, Soller MM, Petkova SP, Abel T, et al. Reconsidering animal models used to study autism spectrum disorder: Current state and optimizing future. *Genes Brain Behav*. 2022; 21(5): e12803.
- Casey AF, Quenneville-Himbeault G, Normore A, Davis H, Martell SG. A therapeutic skating intervention for children with autism spectrum disorder. *Pediatr Phys Ther*. 2015; 27(2): 170-7.
- Posar A, Visconti P. Early motor signs in autism spectrum disorder. *Children (Basel)*. 2022; 9(2): 294.
- Kindregan D, Gallagher L, Gormley J. Gait deviations in children with autism spectrum disorders: a review. *Autism Res Treat*. 2015; 741480.
- Glumbić N, Đorđević M, Brojčin B. Digital inclusion of individuals with autism spectrum disorder. Cham: Springer; 2022.
- Leeflang L. Een onderzoek naar de effectiviteit van welbevindetherapie bij cliënten met een Posttraumatische stressstoornis [Thesis]. Enschede: University of Twente; 2016.
- Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(10): 1227-40.
- Sedaghati P, Alghosi M, Hosseini F. The effect of fatigue on postural control in individuals with multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol*. 2023; 23(1):409.









11. Zhong T, Liu H, Li Y, Qi J. Correlates of Physical Activity of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Low-and Middle-Income Countries: A Systematic Review of Cross-Sectional Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(23): 16301.
12. Foroushani N, Ameri E, Hemayattalab R. Relationship between executive function/attention and motor skills by mediation of anthropometric indicators in preschoolers. *Int J Sport Stud*. 2016; 6(2): 109–15.
13. Nazary Sharif H, Daneshmandi H, Norasteh AA, Aboutalebi S. Postural profile in children with autism. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2016; 26(143): 71–9. [In Persian].
14. Salar S, Daneshmandi H, Karimizadeh Ardekani M, Nazari Sharif H. The relationship of core strength with static and dynamic balance in children with autism. *Ann Appl Sport Sci*. 2014; 2(4): 33–42.
15. Salar S, Daneshmandi H, Panaghi L, Karimizadeh Ardekani M, Nazari Sharif H. The investigation of the relationship between core endurance with static and dynamic balance in children with autism spectrum disorder. *Int J Sport Stud*. 2015; 5(1): 48–56.
16. Salar S, Daneshmandi H. Relationship between lumbar-pelvic function and static and dynamic balance in children with autism spectrum disorders. *Sci J Rehabil Med*. 2017; 6(2): 168–79. [In Persian].
17. Salar S, Haegele JA, Daneshmandi H. Iranian Parents' Perceptions on Physical Activity for Their Children with Autism Spectrum Disorder during the COVID-19 Pandemic. *Phys Treat-Spec Phys Ther J*. 2022; 12(1): 23–30.
18. Salar S, Daneshmandi H, J Lieberman L, Kashi A, Shafiee S. Physical activity levels in Iranian children and adolescents with autism spectrum disorder. *Sport Sci Health Res*. 2021; 13(2): 187–96. [In Persian].
19. Hashemian M, Daneshmandi H, Kashi A. Effect of Corrective Games and Physical Exercise Packages on Motor Skills of Children With Autism Spectrum Disorder. *Iran Rehabil J*. 2025; 23(2): 191–200.
20. Aminikhah B, Daneshmandi H. The effect of six weeks corrective virtual game on balance and orientation in children with autism: A Randomized Controlled Study. *J Res Sport Rehabil*. 2024; 11(22): 47–59. [In Persian].
21. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* 2007; 27(4): 87-102.
22. Ayhan F, Konopka G. Genomics of autism spectrum disorder: approach to therapy. *F1000Res* 2018; 7: 627.
23. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The role of epigenetic change in autism spectrum disorders. *Front Neurol* 2015; 6: 107.
24. Antaki D, Guevara J, Maihofer AX, Klein M, Gujral M, et al. A phenotypic spectrum of autism is attributable to the combined effects of rare variants, polygenic risk and sex. *Nat Genet* 2022; 54(9): 1284-92.
25. Jiang R, Huang W, Qiu X, Chen J, Luo R, et al. Unveiling promising drug targets for autism spectrum disorder: insights from genetics, transcriptomics, and proteomics. *Brief Bioinform*. 2024; 25(4): bbae353.
26. Moyses-Oliveira M, Yadav R, Erdin S, Talkowski ME. New gene discoveries highlight functional convergence in autism and related neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Genet Dev*. 2020; 65: 195-206.
27. Dell'Osso L, Bonelli C, Giovannoni F, Poli F, Anastasio L, et al. Available Treatments for Autism Spectrum Disorder: From Old Strategies to New Options. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025; 18(3): 324.
28. Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013; 14: 191-213.
29. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 20.
30. Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet*. 2019; 51(3): 431-44.
31. Fu JM, Satterstrom FK, Peng M, Brand H, Collins RL, et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. *Nat Genet*. 2022; 54(9): 1320-31.
32. Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Front Cell Neurosci*. 2019; 13: 365.
33. Wawszczak-Kasza M, Rachuna J, Madej Ł, Lewitowicz W, Lewitowicz P, et al. Familial Molecular Burden in Autism Spectrum Disorder: A Next-Generation Sequencing Study of Polish Affected Families. *Int J Mol Sci* 2025; 26(19): 9672.
34. Selvanayagam T, Hoang N, Sarikaya E, Howe J, Russell C, et al. Clinical utility of genome sequencing in autism: illustrative examples from a genomic research study. *J Med Genet* 2025; 62(6): 413-21.
35. Kim SW, An JY. Advancing precision diagnosis in autism: Insights from large-scale genomic studies. *Mol Cells* 2025: 100248.
36. Litman A, Sauerwald N, Green Snyder L, Foss-Feig J, Park CY, et al. Decomposition of phenotypic heterogeneity in autism reveals underlying genetic programs. *Nat Genet* 2025; 57(7): 1611-9.
37. La Monica I, Di Iorio MR, Sica A, Rufino F, Sotira C, et al. Autism Spectrum Disorder: Genetic Mechanisms and Inheritance Patterns. *Genes* 2025; 16(5): 478.
38. Wang T, Zhao PA, Eichler EE. Rare variants and the oligogenic architecture of autism. *Trends Genet*. 2022; 38(9): 895-903.
39. Jeste SS, Geschwind DH. Disentangling the heterogeneity of autism spectrum disorder through genetic findings. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(2): 74-81.
40. Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet*. 2014; 46(8): 881-5.
41. Nygren G, Cederlund M, Sandberg E, Gillstedt F, Arvidsson T, et al. The prevalence of autism spectrum disorders in toddlers: a population study of 2-year-old Swedish children. *J Autism Dev Disord*. 2012; 42(7): 1491-7.
42. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in

- autism. *Nature*. 2014; 515(7526): 209-15.
43. Sanders SJ, He X, Willsey AJ, Ercan-Sencicek AG, Samocha KE, et al. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 2015; 87(6): 1215-33.
  44. Sestan N. Lost in translation: traversing the complex path from genomics to therapeutics in autism spectrum disorder. *Neuron*. 2018; 100(2): 406-23.
  45. Cirnigliaro M, Chang TS, Arteaga SA, Pérez-Cano L, Ruzzo EK, et al. The contributions of rare inherited and polygenic risk to ASD in multiplex families. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120(31): e2215632120.
  46. Khundrakpam B, Vainik U, Gong J, Al-Sharif N, Bhutani N, et al. Neural correlates of polygenic risk score for autism spectrum disorders in general population. *Brain Commun* 2020; 2(2): fcaa092.
  47. Mohammad S, Gentreau M, Dubol M, Rukh G, Mwinyi J, et al. Association of polygenic scores for autism with volumetric MRI phenotypes in cerebellum and brainstem in adults. *Mol Autism* 2024; 15(1): 34.
  48. Li D, Choque-Olsson N, Jiao H, Norgren N, Jonsson U, et al. The influence of common polygenic risk and gene sets on social skills group training response in autism spectrum disorder. *NPJ Genom Med* 2020; 5(1): 45.
  49. Chawner SJ, Doherty JL, Anney RJ, Antshel KM, Bearden CE, et al. A genetics-first approach to dissecting the heterogeneity of autism: phenotypic comparison of autism risk copy number variants. *Am J Psychiatry* 2021; 178(1): 77-86.
  50. Bernier R, Hudac CM, Chen Q, Zeng C, Wallace AS, et al. Developmental trajectories for young children with 16p11.2 copy number variation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017; 174(4): 367-80.
  51. Kubota T, Mochizuki K. Epigenetic effect of environmental factors on autism spectrum disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(5): 504.
  52. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med* 2009; 7(1): 62.
  53. Wang SE, Jiang Y-H. Epigenetic epidemiology of autism and other neurodevelopmental disorders. In: Karmodiya K, editor. *Epigenetic Epidemiology*. New York: Springer; 2022. p. 405-26.
  54. Ladd-Acosta C, Fallin MD. The role of epigenetics in genetic and environmental epidemiology. *Epigenomics* 2016; 8(2): 271-83.
  55. Ziegler C, Dannlowski U, Bräuer D, Stevens S, Laeger I, et al. Oxytocin receptor gene methylation: converging multilevel evidence for a role in social anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(6): 1528-38.
  56. Elagoz Yuksel M, Yuceturk B, Karatas OF, Ozen M, Dogangun B. The altered promoter methylation of oxytocin receptor gene in autism. *J Neurogenet* 2016; 30(3-4): 280-4.
  57. Halepoto DM, Bashir S, Zeina R, Al-Ayadhi LY. Correlation between hedgehog (Hh) protein family and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in autism spectrum disorder (ASD). *J Coll Physicians Surg Pak* 2015; 25(12): 882-5.
  58. Pan C-Y. Motor proficiency and physical fitness in adolescent males with and without autism spectrum disorders. *Autism*. 2014; 18(2): 156-65.
  59. Staples KL, Reid G. Fundamental movement skills and autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010; 40(2): 209-17.
  60. Morrow Jr JR, Tucker JS, Jackson AW, Martin SB, Greenleaf CA, et al. Meeting physical activity guidelines and health-related fitness in youth. *Am J Prev Med*. 2013; 44(5): 439-44.
  61. Winnick JP, Short FX. Conceptual framework for the Brockport physical fitness test. *Adapt Phys Activ Q*. 2005; 22(4): 323-32.
  62. Salar S, Daneshmandi H. The effect of 8 weeks of core stability training program on lumbar-pelvic function in children with autism spectrum. *Sport Sci Health Res* 2016; 8(1): 67-81.
  63. Zhang L, Zhang C, Yuan X, Ji Y. The impact of exercise interventions on core symptoms of 3-12-year-old children with autism spectrum disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2025: 1-15.
  64. Kou R, Li Z, Li M, Zhou R, Zhu F, et al. Comparative effectiveness of physical exercise interventions on sociability and communication in children and adolescents with autism: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Psychol* 2024; 12(1): 712.
  65. Wang S, Chen D, Yang Y, Zhu L, Xiong X, et al. Effectiveness of physical activity interventions for core symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Autism Res* 2023; 16(9): 1811-24.
  66. Lloyd M, MacDonald M, Lord C. Motor skills of toddlers with autism spectrum disorders. *Autism*. 2013; 17(2): 133-45.
  67. Hildebrandt V, Chorus A, Stubbe J. *Bewegen en Gezondheid 2008/2009*. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven; 2010.
  68. Pitetti KH, Rendoff AD, Grover T, Beets MW. The efficacy of a 9-month treadmill walking program on the exercise capacity and weight reduction for adolescents with severe autism. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37(6): 997-1006.
  69. Pan C-Y. The efficacy of an aquatic program on physical fitness and aquatic skills in children with and without autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*. 2011; 5(1): 657-65.
  70. Petrus C, Adamson SR, Block L, Einarson SJ, Sharifnejad M, et al. Effects of exercise interventions on stereotypic behaviours in children with autism spectrum disorder. *Physiother Can*. 2008; 60(2): 134-45.
  71. Radak Z, Taylor AW. Issues on trainability. *Front Physiol* 2022; 12: 790196.
  72. Williams CJ, Williams MG, Eynon N, Ashton KJ, Little JP, et al. Genes to predict VO2max trainability: a systematic review. *BMC Genomics*. 2017; 18(Suppl 8): 831.
  73. Caru M, Petrykey K, Drouin S, Beaulieu P, St-Onge P, et al. Identification of genetic association between cardiorespiratory

- fitness and the trainability genes in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 443.
74. Chomistek AK, Chasman DI, Cook NR, Rimm EB, Lee I-M. Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(4): 691-7.
  75. Bouchard C, Sarzynski MA, Rice TK, Kraus WE, Church TS, et al. Genomic predictors of the maximal O2 uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol*. 2011; 110(5): 1160-70.
  76. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, Leon AS, Skinner JS, et al. Familial resemblance for muscle phenotypes in the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(8): 1360-6.
  77. Mann TN, Lamberts RP, Lambert MI. High responders and low responders: factors associated with individual variation in response to standardized training. *Sports Med*. 2014; 44(8): 1113-24.
  78. Bouchard C, Antunes-Correa LM, Ashley EA, Franklin N, Hwang PM, et al. Personalized preventive medicine: genetics and the response to regular exercise in preventive interventions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 57(4): 337-46.
  79. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol* 2017; 18(1): 83.
  80. Zhuang H, Liang Z, Ma G, Qureshi A, Ran X, et al. Autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarker, and intervention therapy. *MedComm* 2024; 5(3): e497.
  81. Matoba N, Liang D, Sun H, Aygün N, McAfee JC, et al. Common genetic risk variants identified in the SPARK cohort support DDHD2 as a candidate risk gene for autism. *Transl Psychiatry*. 2020; 10(1): 265.
  82. Eynon B, North KN, Britton SL, Ashley EA, Klissouras V, et al. Performance and Adaptation to Training. *Med Sport Sci* 2016; 61: 55-67.
  83. Thomaes T, Thomis M, Onkelinx S, Fagard R, Matthijs G, et al. A genetic predisposition score for muscular endophenotypes predicts the increase in aerobic power after training: the CAREGENE study. *BMC Genet*. 2011; 12(1): 84.
  84. Do Rhee K, Wang Y, Ten Hoeve J, Stiles L, Nguyen TTT, et al. Ciliary neurotrophic factor-mediated neuroprotection involves enhanced glycolysis and anabolism in degenerating mouse retinas. *Nat Commun*. 2022; 13(1): 7037.
  85. Subramanian M, Timmerman CK, Schwartz JL, Pham DL, Meffert MK, et al. Characterizing autism spectrum disorders by key biochemical pathways. *Front Neurosci*. 2015; 9: 313.
  86. Zhang L, Ou J, Xu X, Peng Y, Guo H, et al. AMPD1 functional variants associated with autism in Han Chinese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265(6): 511-7.
  87. Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR, Leon AS, Skinner JS, et al. Cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003; 35(5): S377.
  88. Karege F, Méary A, Perroud N, Jamain S, Leboyer M, et al. Genetic overlap between schizophrenia and bipolar disorder: a study with AKT1 gene variants and clinical phenotypes. *Schizophr Res* 2012; 135(1-3): 8-14.
  89. Karege F, Perroud N, Schürhoff F, Meary A, Marillier G, et al. Association of AKT1 gene variants and protein expression in both schizophrenia and bipolar disorder. *Genes Brain Behav* 2010; 9(5): 503-11.
  90. Onore C, Yang H, Van de Water J, Ashwood P. Dynamic Akt/mTOR signaling in children with autism spectrum disorder. *Front Pediatr* 2017; 5: 43.
  91. Levitt P, Campbell DB. The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. *J Clin Invest* 2009; 119(4): 747-54.
  92. Hughes HK, Rowland ME, Onore CE, Rogers S, Ciernia AV, et al. Dysregulated gene expression associated with inflammatory and translation pathways in activated monocytes from children with autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry*. 2022; 12(1): 39.
  93. Jenkins NT, McKenzie JA, Damcott CM, Witkowski S, Hagberg JM. Endurance exercise training effects on body fatness, VO2max, HDL-C subfractions, and glucose tolerance are influenced by a PLIN1 haplotype in older Caucasians. *J Appl Physiol*. 2010; 108(3): 498-506.
  94. Pirkmajer S, Chibalin AV. Na, K-ATPase regulation in skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 311(1): E1-E31.
  95. Ukkola O, Joannis DR, Tremblay A, Bouchard C. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 2-gene and skeletal muscle characteristics in response to long-term overfeeding. *J Appl Physiol*. 2003; 94(5): 1870-4.
  96. Foraker J, Millard SP, Leong L, Thomson Z, Chen S, et al. The APOE gene is differentially methylated in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015; 48(3): 745-55.
  97. Ashley-Koch AE, Jaworski J, Mei H, Ritchie MD, Skaar DA, et al. Investigation of potential gene-gene interactions between APOE and RELN contributing to autism risk. *Psychiatr Genet*. 2007; 17(4): 221-6.
  98. Hu Z, Yang Y, Zhao Y, Yu H, Ying X, et al. APOE hypermethylation is associated with autism spectrum disorder in a Chinese population. *Exp Ther Med*. 2018; 15(6): 4749-54.
  99. Soraya GV, Fitrah YA, Bintang AK, Akbar M, Jannah AR, et al. Elucidating the role of APOE  $\epsilon$ 4 gene variants in the Clinical Manifestation of Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci* 2025; 17: 1632480.
  100. Yu B, Chen W, Wang R, Qi Q, Li K, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with maximal oxygen uptake after exercise training: a study of Chinese young adult. *Lipids Health Dis*. 2014; 13(1): 40.
  101. Yan MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med* 2013; 62: 90-101.
  102. Onkelinx S, Cornelissen V, Defoor J, Matthijs G, Thomaes T, et al. The CAREGENE study: genetic variants of the endothelium and aerobic power in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2011; 66(4): 407-14.

103. Rossignol D, Frye R. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2012; 17(3): 290-314.
104. Frye RE, editor. *Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments*. St. Louis: Elsevier; 2020.
105. Singh K, Singh IN, Diggins E, Connors SL, Karim MA, et al. Developmental regression and mitochondrial function in children with autism. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7(5): 683-94.
106. Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, et al. Oxidative stress in autism spectrum disorder. *Mol Neurobiol*. 2020;57(5):2314-32.
107. Wallace DC. Mitochondrial genetic medicine. *Nat Genet* 2018; 50(12): 1642-9.
108. Vellers HL, Verhein KC, Burkholder AB, Lee J, Kim Y, et al. Association between mitochondrial DNA sequence variants and VO2 max trainability. *Med Sci Sports Exerc*. 2020; 52(11): 2303-11.

## The Effectiveness of Genetic Factors on the Trainability of Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Narrative Review

Hassan Daneshmandi<sup>1</sup>  , Younes Mosadegh<sup>1</sup>  ,  
Faezeh Mehdipour<sup>3</sup>  , Fatemeh Mehdipour<sup>4</sup>  

### Abstract

### Review Article

Autism spectrum disorders connect to challenges like difficulties in movement. People with these disorders respond in unique ways to exercise and how they improve with practice. Scientists are learning that the genes people have at birth and other things affecting these genes might explain why individuals with autism spectrum disorders are so varied. The genes tied to these disorders are spread, with both common and rare differences showing up. Studies reveal that certain genes such as CNTF, AKT1, AMPD1, and APOE have a role in how much someone improves through exercise programs. These genes help us understand why exercise affects people. Exercise plays a role in helping people with Autism Spectrum Disorder through rehabilitation programs. Some researchers believe that polygenic risk scores and DNA methylation in genes like OXTR and BDNF have an influence on how effective these programs can be. Studying factors such as genes and DNA methylation may explain why some individuals with Autism Spectrum Disorder show better responses to exercise programs compared to others. This can provide insights into understanding trainability in autism. It also creates opportunities to explore tailored approaches in exercise and rehab programs.

**Keywords:** Autism spectrum disorders; Genetic variation; Trainability; Vo<sub>2</sub>max; Epigenetics; Precision medicine

**Citation:** Daneshmandi H, Mosadegh Y, Mehdipour F, Mehdipour F. **The Effectiveness of Genetic Factors on the Trainability of Individuals with Autism Spectrum Disorders: A Narrative Review.** J Res Rehabil Sci 2025; 21.

Received date: 31.12.2024

Accept date: 04.02.2025

Published: 03.04.2025

1- Professor, Department of Sports Injury and Corrective Exercise, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

2- PhD, Department of Physical Education, Technical and Vocational University, Tehran, Iran

3- MSc Student, Department of Exercise Physiology and Corrective Exercise, School of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

4- MSc, Department of Biology, School of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

**Corresponding Author:** Fatemeh Mehdipour; MSc, Department of Biology, School of Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran

Email: f.mehdipour@webmail.guilan.ac.ir