

بررسی ارتباط بین ناباروری و اختلالات طیف اوتیسم در خانواده

معصومه دهقان منشادی^۱، آهورا آراسته کنی^۲، منصوره آکوچکیان^{۳*}

مقاله مروری

مقدمه: اختلال طیف اوتیسم (ASD) به عنوان یک اختلال پیچیده رشد عصبی، بر تعاملات اجتماعی، ارتباطات و رفتارهای فردی تأثیر می‌گذارد و اغلب در کودکی تشخیص داده می‌شود. ویژگی‌های اوتیسم به عنوان طیفی از علائم با شدت و نوع متغیر در افراد متفاوت است و عوامل ژنتیکی و محیطی در بروز آن نقش مهمی دارند. ناباروری نیز که به ناتوانی در باردار شدن پس از یک سال رابطه جنسی منظم اطلاق می‌شود، می‌تواند تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله عوامل ژنتیکی و محیطی باشد. این مقاله به بررسی ارتباط بین ناباروری و اوتیسم پرداخته و به شباهت‌ها و مکانیسم‌های ژنتیکی مشترک، از جمله تغییرات در تعداد کپی (CNVs) و واریانت‌های ژنتیکی، اشاره می‌کند که می‌توانند در بروز هر دو وضعیت نقش داشته باشند. همچنین، عواملی نظیر سن والدین، قرار گرفتن در معرض سموم و استفاده از فناوری‌های کمک باروری (ART) نیز می‌توانند خطر ابتلا به اوتیسم و ناباروری را افزایش دهند. به‌ویژه افزایش سن پدر به عنوان عاملی برای بروز جهش‌های جدید در اسپرم شناخته شده است. تحقیقات نشان می‌دهند که تغییرات اپی‌ژنتیکی از جمله متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی، می‌توانند نقش عوامل محیطی و ژنتیکی را در ایجاد این اختلالات توضیح دهند. نتایج اولیه نشان داده‌اند که کودکان متولد شده از طریق ART ممکن است در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به اوتیسم باشند.

نتیجه‌گیری: با وجود پیشرفت‌ها، شکاف‌های بسیاری در درک دقیق این ارتباطات وجود دارد و نیاز به تحقیقات بیشتری احساس می‌شود. درک این پیوندها می‌تواند به توسعه مداخلات هدفمند، مشاوره ژنتیکی، و بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا و خانواده‌های آنان کمک کند.

واژه‌های کلیدی: ناباروری، اوتیسم، عوامل ژنتیکی، عوامل محیطی، تغییرات اپی‌ژنتیکی

ارجاع: دهقان منشادی معصومه، آراسته کنی آهورا، آکوچکیان منصوره. بررسی ارتباط بین ناباروری و اختلالات طیف اوتیسم در خانواده.

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۱): ۷۹-۸۵۶۷.

۱- گروه پزشکی مولکولی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران ایران.

۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی ایران، تهران ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۴۴۳۷۸۲۳، پست الکترونیکی: Akouchekian.m@iums.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۴۹۴۱۴۵۳۵

مقدمه

اوتیسم یا اختلال طیف اوتیسم (ASD) طبق تعریف انجمن روانپزشکی آمریکا در سال ۲۰۱۳ یک اختلال پیچیده رشد عصبی است که بر روی تعاملات اجتماعی، ارتباطات و رفتارهای فرد تأثیر می‌گذارد (۱). این اختلال معمولاً در اوایل کودکی شناسایی می‌شود و ویژگی‌های آن می‌تواند از فردی به فرد دیگر متفاوت باشد. افراد مبتلا به اوتیسم ممکن است در درک و ابراز احساسات، برقراری ارتباط با دیگران و رفتارهای اجتماعی دچار چالش‌هایی شوند. همچنین، بسیاری از آن‌ها ممکن است علایق و فعالیت‌های خاصی داشته باشند و تمایل به تکرار رفتارهای خاص نشان‌دهند. اوتیسم معمولاً به عنوان یک طیف در نظر گرفته می‌شود، به این معنی که شدت و نوع علائم می‌تواند به طور قابل توجهی متفاوت باشد (۲). اختلال طیف اوتیسم بسیار هتروژنوس است و عوامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد آن نقش ایفا می‌کنند (۳). اوتیسم خانوادگی به مواردی اطلاق می‌شود که در آن اوتیسم در چندین عضو یک خانواده مشاهده می‌شود و نشان‌دهنده یک عامل ژنتیکی است که در خانواده بیماری را سبب شده است (۴). مطالعات انجام شده در خانواده‌هایی که موارد متعددی از اوتیسم در آن‌ها وجود دارد، باعث شناسایی علل ژنتیکی ایجاد اختلال طیف اوتیسم شده‌اند. از آن جمله شناسایی واریانت‌های ژنتیکی شایع و نادر است که خطر ابتلا به اوتیسم را افزایش می‌دهند (۵). از طرفی ناباروری به عنوان ناتوانی در باردار شدن پس از ۱۲ ماه رابطه جنسی منظم و بدون پیشگیری تعریف می‌شود (۶). گفته می‌شود که اختلال ناباروری حدود ۱۵ درصد از زوج‌های جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و می‌تواند علل ژنتیکی، فیزیولوژیکی و یا محیطی داشته باشد (۷). ناباروری اساساً به دو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود؛ در ناباروری اولیه، زوج‌ها هرگز بارداری نداشته‌اند، در حالیکه در ناباروری ثانویه، پس از بارداری قبلی مشکل نا باروری ایجاد شده است (۸). علل ناباروری می‌تواند مربوط به زن یا مرد یا هر دو باشد. حدود ۴۰ درصد از مشکلات ناباروری مربوط به مردان، ۴۰ درصد مربوط به زنان و حدود ۱۰ درصد مربوط به هر دو است. در حدود ۱۰ درصد از زوج‌ها نیز

عامل ناباروری مشخص نیست. به عبارت دیگر در این زوج‌ها هر دو نفر با توجه به انجام آزمایش‌های موجود مشکلی ندارند ولی به علل نامشخصی بچه‌دار نمی‌شوند (۹). در این مقاله، به بررسی رابطه پیچیده و احتمالی بین اختلال طیف اوتیسم و ناباروری پرداخته می‌شود. این دو موضوع، هرچند به طور مستقل مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما ارتباطات ژنتیکی و محیطی میان آن‌ها می‌تواند درک بهتری از ریشه‌های بیولوژیکی این اختلالات فراهم کند. مکانیسم‌های ژنتیکی مشترک و تأثیرات محیطی مانند آلودگی و استرس، می‌توانند به بروز هر دو وضعیت کمک کنند. همچنین، درک این روابط می‌تواند پیامدهای بالینی مهمی داشته باشد و به مشاوره ژنتیک و طراحی مداخلات مؤثر برای خانواده‌ها منجر شود. شناسایی خطرات احتمالی و ارائه راهکارهای مناسب، می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی افراد مبتلا و خانواده‌هایشان کمک کند. در نهایت، این تحقیق نه تنها به روشن شدن ابعاد جدیدی از اختلالات عصبی و باروری کمک می‌کند، بلکه می‌تواند به توسعه استراتژی‌های حمایتی موثرتر در این زمینه‌ها منجر شود.

روش بررسی

جستجوی منابع:

جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های داده علمی مانند PubMed، SID، و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط مانند "اوتیسم"، "ناباروری"، "عوامل ژنتیکی"، و "عوامل محیطی" انجام شد. مقالات منتشر شده در ۱۵ سال گذشته (۲۰۰۹-۲۰۲۴) در نظر گرفته شدند.

معیارهای انتخاب:

- انتخاب مقالات مروری که به بررسی ارتباط بین اوتیسم و ناباروری پرداخته‌اند.

- مقالاتی که شامل داده‌های تجربی و بالینی در ارتباط با عوامل ژنتیکی و محیطی مؤثر بر هر یک از دو موضوع باشند.

تجزیه و تحلیل آماری

استخراج اطلاعات کلیدی از هر مقاله، شامل نوع مطالعه، جمعیت مورد بررسی، و نتایج به دست آمده انجام شد.

دسته‌بندی اطلاعات بر اساس عوامل ژنتیکی (مانند جهش‌های خاص، واریانت‌های تعداد کپی) و عوامل محیطی انجام شد.

بدنه اصلی مقاله

عوامل ژنتیکی در اوتیسم خانوادگی: تاثیر عوامل ژنتیکی در ایجاد اختلال طیف اوتیسم ثابت شده است. شواهد موجود نشان می‌دهد که نقص در بسیاری از مناطق مختلف ژنوم و در بسیاری از ژن‌ها می‌توانند منجر به اوتیسم شوند و بنابراین اختلال طیف اوتیسم بسیار هتروژنوس است (۱۰). در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۱ نشان داده‌اند که در علائم موجود در انواع مختلفی از اختلالات روانی همپوشانی‌های وسیعی دیده می‌شود (۱۱). به‌طور خاص می‌توان به تغییرات محتوای ژنومی مثل حذف‌ها و اضافه‌ها اشاره کرد که احتمالاً در بعضی افراد منجر به اوتیسم و در برخی دیگر منجر به اختلالات شناختی (cognitive impairment)، اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی (attention-deficit hyperactivity) و دیگر علائم عصبی روانی می‌شود (۱۲). مطالعات خانوادگی انتقال وراثتی ASD را بین ۵۰ تا ۸۰ درصد تخمین زده‌اند که بیانگر نقش مهم عوامل ژنتیکی در تجمع خانوادگی این اختلال می‌باشد و آن را به ارثی‌ترین نوع در بین تمام اختلالات رشدی تبدیل می‌کند (۴). این مطالعات نشان می‌دهند که که نرخ بروز بیماری بین دوقلوهای همسان ۷۷٪ است در صورتی که همین نرخ در دوقلوهای ناهمسان ۳۱٪ است. همچنین خطر ابتلا به اوتیسم برای فردی که خواهر یا برادر با تشخیص قطعی اوتیسم داشته باشد، ۱۰ برابر و اگر خویشاوند درجه دوم مبتلا داشته باشد، حدود ۲ برابر افزایش می‌یابد که در نتیجه نقش یک عامل ژنتیکی در انتقال اوتیسم را بیشتر نمایان می‌کنند (۳،۴). مطالعات گذشته، جهش‌ها و واریانت‌های ژنتیکی مختلفی را که در افزایش خطر اوتیسم نقش دارند، شناسایی کرده‌اند (۱۳). مطالعات اخیر آسیب در دو دسته وسیع از پروتئین‌ها که در مسیرهای رشد طبیعی شامل عملکردهای سیناپسی و همچنین تنظیم‌های رونویسی و بازسازی کروماتین‌ها نقش دارند را در بیماران اوتیسم و خانواده‌های آن‌ها شناسایی کرده است (۱۴).

این پژوهش‌ها با مقیاس بزرگ و با استفاده از توالی‌یابی اگزوم نقش جهش‌های جدید در ژن‌هایی مانند SHANK3، CACNA1E، CACNB2، SYNGAP1 و SCN2A که در عملکرد سیناپسی و رشد مغز دخیل هستند، را شناسایی کرده‌اند (۱۵). این ژن‌ها هم در مورد اوتیسم تک‌گیر و هم در موارد خانوادگی اوتیسم نقش ایفا می‌کنند که نشان‌دهنده مسیرهای ژنتیکی یکسان می‌باشد. همچنین محققین تجمع جهش‌های ژنتیکی که مسیرهای سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند شناسایی کردند و به نقش پلاستیسیته سیناپسی در علت‌شناسی اوتیسم تاکید کردند (۱۴). مطالعات *in vivo* وجود آسیب‌های سیناپسی و شبکه‌های نورونی غیرطبیعی در اختلال طیف اوتیسم را تایید می‌نماید (۱۶). همچنین مطالعات دیگر افزایش نرخ جهش‌های *de novo* در عناصر تنظیمی ریسک ژن‌های طیف اوتیسم را نشان داده‌اند (۱۷). این ژن‌ها شامل MeCP2، UBE3A، CHD8، ADNP و POGZ می‌باشند که بر رونویسی و مسیرهای بازسازی کروماتین‌ها اثر می‌گذارند (۱۶). علاوه بر جهش‌های جدید و نادر، واریانت‌های ژنتیکی شایع با اثرات کوچک‌تر نیز در ریسک ابتلا به اوتیسم کمک می‌کنند. اسکور ریسک پلی‌ژنیک (Polygenic risk scores: PRS) به‌طور فزاینده‌ای برای تخمین تأثیر تجمعی این واریانت‌های شایع به‌ویژه در خانواده‌هایی که اعضای متعددی از خانواده به اوتیسم مبتلا هستند، استفاده می‌شود (۱۸). مطالعات Grove و همکاران نشان داد که افرادی که امتیاز PRS بالاتری برای اوتیسم دارند، بیشتر احتمال دارد که سابقه خانوادگی این اختلال را داشته باشند و این موضوع نقش وراثت پلی‌ژنیک را نشان می‌دهد (۱۹). مطالعات دیگری اخیراً نقش تنوع تعداد کپی‌های (CNVs) ژن‌ها را در استعداد ابتلا به اختلال طیف اوتیسم نشان داده که طبق ادعای آن‌ها تنوع تعداد کپی‌ها به‌طور مستقیم موجب بروز ۱۰٪ از موارد ابتلا به اختلال طیف اوتیسم می‌شود (۲۰). یکی از این تنوع‌های ساختاری، اضافه‌های ژنی در ناحیه 16p11.2 می‌باشد. اگرچه اغلب ۲۵ ژن واقع در این ناحیه در تشکیل و توسعه کامل سیستم عصبی نقش حیاتی دارند و نقص در آن‌ها علائم مشاهده شده در اختلال طیف اوتیسم را

توجیه می‌کند (۱۶،۲۱)، اما به نظر می‌رسد که ژن KCTD13 محرک اصلی بیماری‌های اعصاب و روان باشد (۲۲). از دیگر تنوع تعداد کپی‌های شایع مرتبط با اختلال طیف اوتیسم می‌توان به حذف و اضافه‌های ناحیه 13q11-15 اشاره کرد که همچون حذف و اضافه‌های ناحیه 16p11.2 تنها در ۱٪ موارد ابتلا به اختلال طیف اوتیسم دیده می‌شود (۲۳).

عوامل محیطی مؤثر بر اوتیسم: در حال حاضر برآورد شده است که احتمال ابتلا به اوتیسم بین ۵۰ تا ۸۰ درصد ژنتیکی می‌باشد و عوامل محیطی که با مکانیسم اصلی تنظیم اپی‌ژنتیکی عمل می‌کنند، بر روی متیلاسیون کروماتین اثر می‌گذارند و باقی مانده ریسک ابتلا را تشکیل می‌دهند (۱۶). متیلاسیون کروماتین شامل متیلاسیون باقی مانده‌های سیتوزین در DNA، به ویژه متیلاسیون سیتوزین، در موقعیت ۵پرایم سیتوزین گوانین دی نوکلئوتید (CpG) و متیلاسیون اسیدهای آمینه خاص به ویژه لیزین در هیستون‌ها در ژن‌های مربوط به اوتیسم دیده شده است (۲۴). جایگاه‌های مستعد تغییرات اپی‌ژنتیکی اغلب حاوی ژن‌های دخیل در متیلاسیون مانند KMT2C، MeCP2، CHD8 و POGZ، پروتئین‌های اتصال‌یابی/برایشی RNA مانند FMRP، خانواده RBFOX و UBE3A، یا فاکتورهای رونویسی مانند ADNP و ASXL3 هستند (۱۴). با وجود اینکه مطالعات اخیر دوقلوها از وراثت‌پذیری بالا در اختلال طیف اوتیسم پشتیبانی می‌کنند (۲۵). مطالعات جامع و کامل بر روی دوقلوها نقش مهمی را برای تأثیرات محیطی نشان داده است (۲۶،۲۷). تأثیر عوامل محیطی به ویژه در دوران حساس رشد مغز، اهمیت بیشتری می‌یابد. گزارش شده است که سن والدین در زمان بارداری به‌طور مداوم با افزایش خطر اوتیسم در فرزندان مرتبط بوده است (۲۸). این موضوع ممکن است به دلیل افزایش جهش‌های جدید (de novo mutation) و یا تغییرات در تنظیم اپی‌ژنتیک ژن‌های دخیل در رشد عصبی، با افزایش سن مرتبط باشد. مطالعه‌ای توسط Lee و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان داد که فعالیت غیر طبیعی سیستم ایمنی مادر در دوران بارداری با افزایش خطر اوتیسم در فرزندان همراه است و این

امر نشان می‌دهد که التهاب و واکنش‌های ایمنی ممکن است در پاتوفیزیولوژی اوتیسم نقش داشته باشند (۲۹). عوامل محیطی دیگر مانند قرار گرفتن مادر در معرض سموم، فلزات سنگین، مواد شیمیایی صنعتی، داروهای ضد تشنج، عفونت‌ها و عوارض دوران بارداری و زایمان نیز در خطر ابتلا به اوتیسم نقش دارند (۳۰). همچنین مواجهه مداوم با آلاینده‌های آلی منجر به تغییر در الگوهای متیلاسیون در اسپرم می‌شود که می‌تواند در ناباروری تأثیر داشته باشد (۳۱).

عوامل ژنتیکی مؤثر بر ناباروری مردان و زنان: ناباروری به عنوان یک مشکل چندعاملی بوده که حدود ۱۵ درصد از زوجین را در سطح جهان تحت تأثیر قرار می‌دهد. در بروز ناباروری عوامل گوناگونی از جمله فاکتورهای آناتومیکی، محیطی، شیوه زندگی، فیزیولوژیکی و ژنتیکی می‌توانند تأثیرگذار باشند (۳۲). ناباروری مردان یک بیماری شایع است که تقریباً ۵ درصد مردان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۳). در بین علل متعدد ناباروری مردان از جمله انسداد پست تستیکولار، واریکوسل، تولید آنتی‌بادی ضداسپرم و اختلالات هورمونی، عوامل ژنتیکی به عنوان مهم‌ترین دلایل در نظر گرفته می‌شوند (۳۴،۳۵). نشان داده شده است که عوامل ژنتیکی شامل آنوپلوئیدی‌ها مانند سندرم کلاین فلتز (XXY، ۴۷)، ریزحذف‌های کروموزم Y، ناهنجاری‌های DNA میتوکندری، جهش‌های نقطه‌ای مانند جهش در ژن CFTR که با فقدان دوطرفه مادرزادی مجاری دفران همراه است و پلی‌مورفیسم در ژن‌های کلیدی دخیل در اسپرماتوژنز می‌توانند خطر ناباروری مردان را افزایش دهند (۳۶،۳۷). سیتوکین‌ها به عنوان پروتئین‌های چندعملکردی و فاکتورهای رشد پاراکرین - اتوکرین در تکامل و عملکرد بیضه نقش دارند. حضور آن‌ها در محیط گناد برای تکثیر، تمایز، تقسیم و مهاجرت سلول‌های زایا در طول فرآیند اسپرماتوژنز ضروری است. آن‌ها همچنین سبب حفظ تعادل و برقراری هومئوستاز بیضه‌ای می‌گردند (۳۸). مطالعات قبلی نشان داد که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در برخی از خانواده‌های ژنی سیتوکین‌ها از جمله IL1 α ، IL1 β و IL1RA با امکان بروز ناباروری در مردان ارتباط دارند (۴۱-۳۹). فاکتور نکروزدهنده

و سبک زندگی، از جمله تغذیه، استرس و قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی، می‌توانند با تعامل با عوامل ژنتیکی، خطر ناباروری را افزایش دهند. بنابراین، بررسی جامع تاریخچه پزشکی و ژنتیکی می‌تواند در شناسایی و مدیریت ناباروری مؤثر باشد (۸).

تعامل بین اوتیسم و ناباروری

مسیرهای ژنتیکی و عوامل غدد درون‌ریز: عوامل ژنتیکی مشترک در اوتیسم و ناباروری به بررسی ارتباطات پیچیده بین این دو وضعیت می‌پردازند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که تغییرات ژنتیکی خاص می‌توانند بر روی هر دو وضعیت تأثیر بگذارند. به عنوان مثال برخی از اختلالات کروموزومی مانند سندرم ایکس شکننده (Fragile X syndrome) نه تنها می‌توانند منجر به اوتیسم شوند، بلکه ممکن است بر باروری نیز تأثیر بگذارند. این اختلالات می‌توانند بر روی کیفیت تخمک و اسپرم تأثیر بگذارند و در نتیجه باعث ناباروری شوند. از طرفی دیگر برخی ژن‌ها که در توسعه عصبی نقش دارند، همچنین در فرآیندهای تولید مثل نیز دخیل هستند. برای مثال، تغییرات در ژن‌های مرتبط با هورمون‌ها و تنظیمات متابولیکی می‌توانند باعث اختلال در عملکرد تولید مثل و همچنین مشکلات رشد عصبی شوند. همچنین عوامل ژنتیکی مشترک در اوتیسم و ناباروری می‌توانند شامل تغییرات در تعداد کپی (copy number variations یا CNVs) باشند. این تغییرات به حذف یا اضافه شدن بخش‌هایی از DNA اشاره دارند که می‌توانند تأثیرات قابل توجهی بر روی سلامت فرد داشته باشند. چند نمونه از CNVs که در هر دو وضعیت مشاهده شده‌اند، عبارتند از: $\text{del } 16p11.2$ این حذف در کروموزوم ۱۶ به عنوان یکی از عوامل خطر برای اوتیسم شناخته شده است. همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد این حذف می‌تواند بر باروری تأثیر بگذارد و منجر به مشکلات تولید مثل شود. تغییر دیگر $\text{Ins } 22q11.2$ نیز با اوتیسم مرتبط است و می‌تواند بر روی عملکردهای عصبی تأثیر بگذارد. تحقیقات نشان داده‌اند که این تغییر ممکن است به ناباروری نیز مرتبط باشد، زیرا می‌تواند بر روی کیفیت تخمک و اسپرم تأثیر بگذارد.

تومور آلفا ($\text{TNF}\alpha$) یکی دیگر از اعضای خانواده بزرگ سیتوکین است که از مونوسیت‌ها مشتق شده است. این فاکتور به عنوان سیتوکین پیش التهابی، یک پروتئین چندمنظوره است که در تنظیم چندین عملکرد بیولوژیکی مربوط به اسپرماتوژنز نقش دارد. به عنوان مثال، در تحرک و ظرفیت عملکردی اسپرم نقش کلیدی دارد. علاوه بر این، گیرنده‌های $\text{TNF}\alpha$ در سلول‌های بیضه، سرتولی و لیدینگ وجود دارند که می‌توانند ترشح این سلول‌ها را تنظیم کنند. نشان داده شده است که سطح بالای $\text{TNF}\alpha$ در مردان نابارور با کاهش تحرک پیشرونده اسپرم ارتباط دارد (۴۲،۴۳). ناباروری زنان به مجموعه‌ای از عوامل ژنتیکی و غیرژنتیکی بستگی دارد که می‌تواند بر توانایی باروری آن‌ها تأثیر بگذارد. یکی از مهم‌ترین علل ژنتیکی ناباروری، اختلالات کروموزومی است. به عنوان مثال، در سندرم ترنر، که ناشی از فقدان یک کروموزوم X است، زنان ممکن است دچار نارسایی تخمدانی شوند که منجر به عدم تخمک‌گذاری و در نتیجه ناباروری می‌شود. همچنین، اختلالاتی مانند سندرم کلاین فلتر (Klinefelter syndrome) و اختلالات ژنتیکی دیگر نیز می‌توانند به ناباروری کمک کنند، زیرا این اختلالات می‌توانند بر روی تولید هورمون‌های جنسی و عملکرد تخمدان‌ها تأثیر بگذارند. از سوی دیگر، جهش‌های خاص در ژن‌های مرتبط با باروری نیز می‌توانند مشکلاتی را ایجاد کنند. به عنوان مثال، جهش در ژن‌های مرتبط با تولید هورمون‌های استروژن و پروژسترون می‌تواند منجر به اختلال در چرخه قاعدگی و تخمک‌گذاری شود (۴۴). همچنین، بیماری‌هایی مانند آندومتریوز که به نظر می‌رسد دارای عوامل ژنتیکی هستند، می‌توانند با ایجاد التهاب و آسیب به بافت‌های لگنی، تأثیر منفی بر باروری داشته باشند. آندومتریوز علت ۱۳ درصد موارد ناباروری است و حدود ۷۰ درصد زنان دارای آندومتریوز، نابارور هستند. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی دیگر از علل شایع ناباروری در زنان است که با هیپرآندروژنیسم و اختلالات تخمک‌گذاری مشخص می‌شود (۴۵). در نهایت، عوامل محیطی

Del1q21.1 این حذف نیز با ابتلا به اوتیسم مرتبط است و ممکن است بر روی فرآیندهای تولید مثل تأثیر بگذارد. این تغییر می‌تواند منجر به مشکلات در تولید هورمون‌ها و کیفیت سلول‌های جنسی شود (۴۶،۴۷). این CNV ها می‌توانند ژن‌هایی را که در رشد مغزی عصبی و همچنین عملکرد تولیدمثلی نقش دارند، مختل کنند و به این ترتیب نشان‌دهنده همپوشانی در ساختار ژنتیکی این صفات باشند (۴۸). عوامل غدد درون‌ریز به عنوان یکی از جنبه‌های کلیدی در بررسی رابطه بین اوتیسم و ناباروری شناخته می‌شوند. این عوامل شامل هورمون‌هایی هستند که توسط غدد مختلف بدن تولید می‌شوند و نقش مهمی در تنظیم بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی دارند. عدم تعادل هورمونی، مثلاً در سطح هورمون‌های استروژن و آندروژن، می‌تواند تأثیرات قابل توجهی بر سلامت باروری افراد داشته باشد. به عنوان مثال، کاهش یا افزایش غیرطبیعی این هورمون‌ها می‌تواند منجر به اختلالات قاعدگی، مشکلات در تخمک‌گذاری و در نهایت ناباروری شود. همچنین، این تغییرات هورمونی می‌توانند بر روی کیفیت تخمک‌ها و اسپرم‌ها نیز تأثیر بگذارند و شانس بارداری را کاهش دهند (۴۹،۵۰). از سوی دیگر، تحقیقات نشان داده‌اند که عدم تعادل هورمونی می‌تواند بر رشد و توسعه مغز نیز تأثیر بگذارد. هورمون‌ها نقش اساسی در فرآیندهای رشد عصبی دارند و تغییر در سطوح آن‌ها می‌تواند به اختلالات رشد عصبی منجر شود. به عنوان مثال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که سطوح غیرطبیعی هورمون‌ها می‌توانند به تغییرات در ساختار مغز و عملکرد آن منجر شوند که این تغییرات می‌توانند با اختلالاتی مانند اوتیسم مرتبط باشند. مطالعات انجام شده بر روی مواجهه پیش از تولد با آندروژن‌ها نشان داده‌اند که سطوح بالای آن‌ها ممکن است با افزایش خطر اوتیسم در فرزندان مذکر همراه باشد. بر این اساس تنظیمات هورمون‌های بدن مادر می‌تواند با رشد عصبی مرتبط باشد (۵۱).

سن والدین، ناباروری و خطر اوتیسم: افزایش سن والدین به‌ویژه در پدران، به‌عنوان یکی از عوامل خطر برای بروز اوتیسم در فرزندان شناخته شده است. این ارتباط در چندین مطالعه

معتبر مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان‌دهنده وجود یک رابطه معنادار بین سن والدین و احتمال ابتلای فرزندان به اوتیسم است. تأثیر سن والدین بر خطر اوتیسم می‌تواند از طریق تغییرات ژنتیکی انجام شود. سن بالای پدر می‌تواند منجر به افزایش جهش‌های جدید (de novo mutations) در اسپرم طیف اوتیسم را افزایش دهند (۲۸). به‌طور خاص، تحقیقات نشان داده‌اند که با افزایش سن پدر، احتمال بروز این جهش‌ها افزایش می‌یابد که می‌تواند به تغییرات در بیان ژن‌ها و عملکردهای بیولوژیکی منجر شود. هرچند بیشتر تمرکز بر روی سن پدر است، سن مادر نیز می‌تواند در این زمینه نقش داشته باشد. افزایش سن مادر ممکن است با مشکلاتی مانند اختلالات کروموزومی و کاهش کیفیت تخمک‌ها همراه باشد که می‌تواند بر سلامت جنین تأثیر بگذارد (۲۹). از طرفی استفاده از فناوری‌های کمک باروری (ART) نظیر لقاح آزمایشگاهی (IVF) نیز به‌عنوان یک عامل خطر مطرح شده است. این فناوری‌ها ممکن است به‌ویژه در زوج‌هایی که با مشکلات باروری مواجه هستند، استفاده شوند. برخی از تحقیقات نشان می‌دهند که این زوجها ممکن است در معرض خطر بیشتری برای داشتن فرزندان مبتلا به اوتیسم قرار داشته باشند (۴،۵۲). هنوز مشخص نیست که آیا خود فناوری‌های ART به‌تنهایی مسئول افزایش خطر هستند یا اینکه عوامل زمینه‌ای ناباروری که منجر به استفاده از این فناوری‌ها می‌شود، در این زمینه نقش دارند. به عنوان مثال، شرایط پزشکی یا ژنتیکی که باعث ناباروری می‌شود، ممکن است به‌نوبه خود خطر بروز اوتیسم را افزایش دهد. در روش‌های ART، ممکن است جنین‌ها تحت شرایط خاصی قرار گیرند که می‌تواند بر سلامت آن‌ها تأثیر بگذارد. همچنین، انتخاب جنین‌های با کیفیت بالا و فرآیندهای غربالگری ممکن است تأثیرگذار باشد (۵۳). در نهایت، ارتباط بین سن والدین، استفاده از فناوری‌های کمک باروری و خطر اوتیسم یک موضوع پیچیده و چندوجهی است که نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. این موضوع نه تنها به دلیل اهمیت آن برای خانواده‌ها و جامعه، بلکه به دلیل تأثیرات بالقوه آن بر سیاست‌گذاری‌های بهداشتی و برنامه‌ریزی‌های اجتماعی نیز

محیط طبیعی رحم قرار می‌گیرد. این شرایط متفاوت ممکن است بر تثبیت علائم اپی‌ژنتیک مانند الگوهای متیلاسیون DNA تأثیر بگذارد که در تنظیم بیان ژن‌ها در مراحل حساس رشد نقش اساسی دارند (۵۹،۶۰). تحقیقات Sandin و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد که کودکان متولد شده از طریق ART نسبت به کودکان طبیعی، احتمال بالاتری برای ابتلا به اوتیسم دارند که این موضوع می‌تواند ناشی از تغییرات اپی‌ژنتیکی باشد که در طول این فرآیندها رخ می‌دهد (۴). یکی از دلایل احتمالی این مشاهده، تغییرات در بیان ژن‌های ایمپرینت شده باشد که در توسعه اولیه نقش حیاتی دارند و به شرایط محیطی در طول فرآیندهای ART حساس هستند (۶۱). این ژن‌ها نقش مهمی در رشد و توسعه اولیه ایفا می‌کنند و تغییرات در تنظیم آنها با اختلالات عصبی-رشدی مرتبط است. این یافته‌ها نیاز به تحقیق بیشتر در مورد پیامدهای اپی‌ژنتیک ART در زمینه ناباروری و خطر اوتیسم را برجسته می‌کند.

شکاف‌های موجود در مطالعات حاضر و جهت‌گیری تحقیقات آینده: با وجود شواهد یافت شده، هنوز شکاف‌های زیادی در درک رابطه بین اختلال طیف اوتیسم و ناباروری وجود دارد. یکی از چالش‌های بزرگ، تناقض یافته‌ها در مطالعات مختلف است که ممکن است به دلیل تفاوت در طراحی مطالعه، اندازه نمونه یا جمعیت‌های مورد بررسی باشد (۶۲). تحقیقات بیشتری برای روشن کردن تغییرات ژنتیکی خاص و تغییرات اپی‌ژنتیکی که به هر دو وضعیت کمک می‌کنند، مورد نیاز است. لازم به ذکر است که تفاوت در روش‌ها، مانند معیارهای تشخیصی ناباروری و اوتیسم، مقایسه مطالعات مختلف را دشوار می‌کند و نتیجه‌گیری کلی را با مشکل مواجه می‌کند. تحقیقات آینده باید بر مطالعات بزرگ مقیاس متمرکز شود که خانواده‌هایی با سابقه ناباروری و ASD را تحت مطالعه قرار دهند، تا تعامل عوامل ژنتیکی و محیطی را در طول زمان بهتر درک کند (۱۹). پیشرفت‌های تکنولوژی ژنومیک، مانند توالی‌یابی کل ژنوم و آنالیز و تحلیل سلول‌های منفرد، ممکن است به شناسایی ژن‌ها و مسیرهای جدید مرتبط با این شرایط کمک کنند (۴۷). هم‌چنین، استفاده از

اهمیت دارد. درک بهتر این عوامل می‌تواند به تشخیص زودهنگام و مداخلات مؤثرتر در زمینه اوتیسم کمک کند.

پیامدهای بالینی و مدل‌های نظری

استعداد ژنتیکی مشترک: یکی از نظریه‌های رایج در مورد ارتباط بین اوتیسم خانوادگی و ناباروری، مدل استعداد ژنتیکی مشترک است. این مدل پیشنهاد می‌کند که برخی از تغییرات ژنتیکی ممکن است افراد را برای هر دو وضعیت مستعد کنند، و این امر منجر به افزایش احتمال بروز ناباروری و هم‌چنین داشتن فرزندی با اختلال طیف اوتیسم (ASD) در خانواده‌ها می‌شود (۵۴). ژن‌هایی که در عملکرد سیناپسی، تنظیم هورمونی و کنترل اپی‌ژنتیک نقش دارند، احتمالاً نامزدهای اصلی برای این نقش‌های دوگانه هستند (۵۵). به‌عنوان مثال، جهش‌های ژن‌هایی مانند NRG1 و BDNF در هر دو فرآیند رشد عصبی و عملکرد تولیدمثل دخیل هستند، که نشان‌دهنده ارتباط بالقوه‌ای بین این دو است. این ژن‌ها در ارتباطات عصبی و پلاستیسیته نورونی (انعطاف‌پذیری عصبی) نقش دارند که برای توسعه مغز ضروری است. هم‌چنین، این ژن‌ها مسیرهای سیگنال‌دهی هورمونی را که برای باروری مهم هستند تنظیم می‌کنند (۵۶). بنابراین، تغییرات در یکی از این ژن‌ها به احتمال زیاد می‌تواند هم بر نتایج رشد عصبی و هم بر توانایی‌های تولیدمثلی تأثیر بگذارد و نشان‌دهنده پیوند پیچیده بین سیستم‌های بیولوژیکی مختلف است.

مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و فناوری‌های کمک باروری:

تغییرات اپی‌ژنتیکی، از جمله متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی، به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان عوامل مهم هم در اوتیسم و هم در ناباروری شناخته می‌شود (۵۷،۵۸). این تغییرات می‌توانند بیان ژن‌ها را بدون تغییر در توالی DNA تغییر دهند و به عنوان پل ارتباطی بین استعداد ژنتیکی و تأثیرات محیطی عمل کنند. اپی‌ژنتیک به خصوص در دوران رشد اولیه جنینی حساس است، که در این میان تکنولوژی‌های تولیدمثل کمکی (ART) می‌توانند بر نتایج اپی‌ژنتیک تأثیر بگذارند. در طول فرآیندهای ART مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF) یا تزریق اسپرم به داخل تخمک (ICSI)، جنین در شرایطی متفاوت با

رویکردهای چندگانه، که داده‌های ژنومیک، ترنسکریپتومیک، تروتومیک، متابولیک و اپیژنتیک را با هم ترکیب می‌کند، ممکن است به درک جامع‌تری از چگونگی همگرایی این عوامل برای تأثیر بر رشد عصبی و عملکرد تولیدمثل کمک کند. تلاش‌های مشترک بین رشته‌های مختلف مانند ژنتیک، غدد درون‌ریز و علوم اعصاب برای بررسی این پیچیدگی‌ها ضروری است. چنین رویکردهای بین‌رشته‌ای می‌تواند به راهکارهای دقیق‌تری برای مشاوره ژنتیکی منجر شود و اطلاعات بهتری را در مورد خطرات و پیامدهای مرتبط با ناباروری و اوتیسم به خانواده‌ها ارائه دهد. شناسایی نشانگرهای زیستی در استعداد مشترک به هر دو اختلال نیز می‌تواند مسیرهایی برای مداخلات زودهنگام باز کند و به کاهش خطرات و بهبود نتایج برای افراد مبتلا کمک کند.

نتیجه‌گیری

رابطه بین اختلال طیف اوتیسم و ناباروری پیچیده و چندوجهی است و شامل تعاملات پویایی از عوامل ژنتیکی، محیطی و اپیژنتیک می‌باشد. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در فهم ساختار ژنتیکی هر یک از این شرایط، هنوز بسیاری از

جنبه‌های تعامل بین آن‌ها ناشناخته مانده است. درک این پیوندها می‌تواند پیامدهای گسترده‌ای برای مشاوره ژنتیکی، برنامه‌ریزی خانواده و توسعه مداخلات هدفمند برای خانواده‌های در معرض خطر داشته باشد. ادامه تحقیقات در این حوزه به باز کردن گره‌های این ارتباطات پیچیده کمک خواهد کرد و در نهایت به ارائه حمایت‌های مؤثرتر و بهبود کیفیت زندگی برای افراد مبتلا و خانواده‌های آنها منجر می‌شود. با پر کردن شکاف‌های موجود بین عوامل ژنتیکی و نتایج بالینی، می‌توانیم به بهبود نیازهای افراد مبتلا به هر دو اختلال اوتیسم و ناباروری بپردازیم. در نهایت تحقیقات بیشتری در جهت آشکارسازی ارتباطات پیچیده و چند عاملی بین این شرایط برای حمایت مؤثرتر از افراد مبتلا و خانواده‌هایشان لازم خواهد بود.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان مروری

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

References:

- 1-Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Text Revision 2000.
- 2-Geschwind DH, State MW. *Gene Hunting in Autism Spectrum Disorder: On the Path to Precision Medicine*. Lancet Neurol 2015; 14(11): 1109-20.
- 3-Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. *Heritability of Autism Spectrum Disorders: A Meta-Analysis of Twin Studies*. J Child Psychol Psychiatry 2016; 57(5): 585-95.
- 4-Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. *The Familial Risk of Autism*. JAMA 2014; 311(17): 1770-7.
- 5- Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, et al. *Association of Genetic and Environmental Factors with Autism in A 5-Country Cohort*. JAMA Psychiatry 2019; 76(10): 1035-43.
- 6-Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. *The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009*. Fertil Steril 2009; 92(5): 1520-4.

- 7-Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. **National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys.** PLoS Med 2012; 9(12): e1001356.
- 8-Hashemi Pour M, Montazeri R, Mehregan F. **Infertility and Its Predisposing Factors.** Behvarz Quarterly Journal 2016; 27(93): 40-2.
- 9-Martinez GM, Daniels K. **Fertility of Men and Women Aged 15–49 in the United States: National Survey of Family Growth, 2015–2019.** Natl Health Stat Report 2023; (179): 1-22.
- 10-Smith M. **Nuclear and Mitochondrial Genome Defects in Autism: Genomic Instability and Impact of Epigenetic and Environmental Factors** 2013. Ann N Y Acad Sci 2009; 1151: 102-32
- 11-State MW, Levitt P. **The Conundrums of Understanding Genetic Risks for Autism Spectrum Disorders.** Nat Neurosci 2011; 14(12): 1499-506.
- 12-Guilmatre A, Dubourg C, Mosca A-L, Legallic S, Goldenberg A, Drouin-Garraud V, et al. **Recurrent Rearrangements in Synaptic and Neurodevelopmental Genes and Shared Biologic Pathways in Schizophrenia, Autism, and Mental Retardation.** Arch Gen Psychiatry 2009; 66(9): 947-56.
- 13-Akouchekian M, Alizadeh R, Beiranvandi F, Manshadi MD, Taherizadeh F, Shooshtari MH. **Evaluation of DNA Repair Capacity in Parents of Pediatric Patients Diagnosed with Autism Spectrum Disorder Using the Comet Assay Procedure.** IBRO Neurosci Rep 2023; 15: 304-9.
- 14-De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Ercument Cicek A, et al. **Synaptic, Transcriptional and Chromatin Genes Disrupted in Autism.** Nature 2014; 515: 209-15.
- 15-Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, et al. **Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism.** Cell 2020; 180(3): 568-84. e23.
- 16-Rylaarsdam L, Guemez-Gamboa A. **Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder.** Front Cell Neurosci 2019; 13: 385.
- 17-Turner TN, Coe BP, Dickel DE, Hoekzema K, Nelson BJ, Zody MC, et al. **Genomic Patterns of De Novo Mutation in Simplex Autism.** Cell 2017; 171(3): 710-22.
- 18-Weiner DJ, Wigdor EM, Ripke S, Walters RK, Kosmicki JA, Grove J, et al. **Polygenic Transmission Disequilibrium Confirms that Common and Rare Variation Act Additively to Create Risk for Autism Spectrum Disorders.** Nat Genet 2017; 49(7): 978-85.
- 19-Grove J, Ripke S, Als TD, Mattheisen M, Walters RK, Won H, et al. **Identification of Common Genetic Risk Variants for Autism Spectrum Disorder.** Nat Gene 2019; 51(3): 431-44.
- 20-Ramaswami G, Geschwind DH. **Genetics of Autism Spectrum Disorders.** Handb Clin Neurol 2018; 147: 321-29.
- 21-Golzio C, Willer J, Talkowski ME, Oh EC, Taniguchi Y, Jacquemont S, et al. **KCTD13 is a Major Driver of Mirrored Neuroanatomical Phenotypes of the 16p11. 2 Copy Number Variant.** Nature 2012; 485(7398): 363-7.
- 22-Escamilla CO, Filonova I, Walker AK, Xuan ZX, Holehonnur R, Espinosa F, et al. **Kctd13 Deletion**

- Reduces Synaptic Transmission Via Increased Rhoa.** Nature 2017; 551(7679): 227-31.
- 23-Marshall CR, Scherer SW. **Detection and Characterization of Copy Number Variation in Autism Spectrum Disorder.** Methods Mol Biol 2012; 838: 115-35.
- 24-Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, Lin CL, et al. **Epigenetic Signatures of Autism: Trimethylated H3K4 Landscapes in Prefrontal Neurons.** Arch Gen Psychiatry 2012; 69(3): 314-24.
- 25-Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. **The Genetics of Autism Spectrum Disorders and Related Neuropsychiatric Disorders in Childhood.** Am J Psychiatry 2010; 167(11): 1357-63.
- 26-Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. **Genetic Heritability and Shared Environmental Factors among Twin Pairs with Autism.** Arch Gen Psychiatry 2011; 68(11): 1095-102.
- 27-Wong C, Meaburn EL, Ronald A, Price T, Jeffries AR, Schalkwyk L, et al. **Methylomic Analysis of Monozygotic Twins Discordant for Autism Spectrum Disorder and Related Behavioural Traits.** Mol Psychiatry 2014; 19(4): 495-503.
- 28-Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. **Advancing Paternal Age and Risk of Autism: New Evidence from A Population-Based Study and a Meta-Analysis of Epidemiological Studies.** Molecular psychiatry 2011; 16(12): 1203-12.
- 29-Lee BK, McGrath JJ. **Advancing Parental Age and Autism: Multifactorial Pathways.** Trends Mol Med 2015; 21(2): 118-25.
- 30-Lyall K, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I. **Maternal Lifestyle and Environmental Risk Factors for Autism Spectrum Disorders.** Int J Epidemiol 2014; 43(2): 443-64.
- 31-Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. **Environmental Chemical Exposures and Human Epigenetics.** Int J Epidemiol 2012; 41(1): 79-105.
- 32-Mobasseri N, Nikzad H, Karimian M. **Protective Effect of Oestrogen Receptor A-PvuII Transition Against Idiopathic Male Infertility: A Case-Control Study and Meta-Analysis.** Reprod Biomed Online 2019; 38(4): 588-98.
- 33-Barati E, Karimian M, Nikzad H. **Oxidative Stress Markers in Seminal Plasma of Idiopathic Infertile Men May be Associated with Glutathione S- Transferase M1 and T1 Null Genotypes.** Andrologia 2020; 52(9): e13703.
- 34-Moghbelinejad S, Mozdarani H, Ghoraeian P, Asadi R. **Basic and Clinical Genetic Studies on Male Infertility in Iran during 2000-2016: A Review.** Int J Reprod Biomed 2018; 16(3): 131-48.
- 35-Krausz C, Rosta V, Swerdloff RS, Wang C. **Genetics of Male Infertility.** Emery And Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics 2022: 121-47.
- 36-Vogt PH. **Molecular Genetic of Human Male Infertility: From Genes to New Therapeutic Perspectives.** Curr Pharm Des 2004; 10(5): 471-500.
- 37-Karimian M, Babaei F. **Large-Scale Mtdna Deletions as Genetic Biomarkers for Susceptibility to Male Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Int J Biol Macromol 2020; 158: 85-93.

- 38-Maleki BH, Tartibian B. *Long-Term Low-To-Intensive Cycling Training: Impact on Semen Parameters and Seminal Cytokines*. Clin J Sport Med 2015; 25(6): 535-40.
- 39-Zamani-Badi T, Karimian M, Tameh AA, Nikzad H. *IL-1α C376A Transversion Variant and Risk of Idiopathic Male Infertility in Iranian Men: A Genetic Association Study*. Int J Fertil Steril 2018; 12(3): 229-34.
- 40-Zamani- Badi T, Nikzad H, Karimian M. *IL- 1RA VNTR and IL- 1α 4845G> T Polymorphisms and Risk of Idiopathic Male Infertility in Iranian Men: A Case-Control Study and an in Silico Analysis*. Andrologia 2018; 50(9): e13081.
- 41-Zamani-Badi T, Karimian M, Azami-Tameh A , Nikzad H. *Association of C3953T Transition in Interleukin 1β Gene with Idiopathic Male Infertility in an Iranian Population*. Hum Fertil (Camb) 2019; 22(2): 111-17.
- 42-Ashrafzadeh HR, Nazari T, Tezerjani MD, Bami MK, Ghasemi-Esmailabad S, Ghasemi N. *Frequency of TNFR1 36 A/G Gene Polymorphism in Azoospermic Infertile Men: A Case-Control Study*. Int J Reprod Biomed 2017; 15(8): 521-26.
- 43-Bami MK, Tezerjani MD, Montazeri F, Mehrjardi HRA, Ghasemi-Esmailabad S, Sheikhhah MH, et al. *Tumor Necrosis Factor Alpha-308 G/A Single Nucleotide Polymorphism and Risk of Sperm Abnormalities in Iranian Males*. Int J Fertil Steril 2017; 11(2): 112-16.
- 44-Yatsenko SA, Rajkovic A. *Genetics of Human Female Infertility*. Biol Reprod 2019; 101(3): 549-66.
- 45-Ramezani Tehrani F, Rashidi H, Bahri Khomami M, Tohidi M, Azizi F. *The Prevalence of Metabolic Disorders in Various Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome: A Community Based Study in Southwest of Iran*. Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 89.
- 46-Huang W, Wang J, Pang M, Zhao Q, Kong L, Mao Y, et al. *Copy Number Variations in Female Infertility in China*. Balkan J Med Genet 2019; 22(1): 5-10.
- 47-Abedini SS, Akhavantabasi S, Liang Y, Heng J, Alizadehsani R, Dehzangi I, et al. *A Critical Review of the Impact of Candidate Copy Number Variants on Autism Spectrum Disorder*. Mutat Res Rev Mutat Res 2024;794: 108509.
- 48-Bakken TE, Jorstad NL, Hu Q, Lake BB, Tian W, Kalmbach BE, et al. *Comparative Cellular Analysis of Motor Cortex in Human, Marmoset and Mouse*. Nature 2021; 598(7879): 111-9.
- 49-Crider KS, Qi YP, Yeung LF, Mai CT, Head Zauche L, Wang A, et al. *Folic Acid and the Prevention of Birth Defects: 30 Years of Opportunity and Controversies*. Annu Rev Nutr 2022; 42: 423-52.
- 50-Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. *Sex Differences in the Brain: Implications for Explaining Autism*. Science 2005; 310(5749): 819-23.
- 51-Auyeung B, Baron- Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. *Fetal Testosterone and Autistic Traits*. Br J Psychol 2009; 100(Pt 1):1-22.
- 52-Diop H, Cabral H, Gopal D, Cui X, Stern JE, Kotelchuck M. *Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-*

- Treated Women.** *Matern Child Health J* 2019; 23(11): 1489-99.
- 53-Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. **Association between Assisted Reproductive Technology and the Risk of Autism Spectrum Disorders in the Offspring: A Meta-Analysis.** *Sci Rep* 2017; 7(1): 46207.
- 54-Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, et al. **Integrative Functional Genomic Analyses Implicate Specific Molecular Pathways and Circuits in Autism.** *Cell* 2013; 155(5): 1008-21.
- 55-Lundström S. **Beyond the Frame: A Literature Review of Sex Differences and Female Specific Expressions of Autism Spectrum Disorder.** Samuel Lundström 2021.
- 56-Devlin B, Scherer SW. **Genetic Architecture in Autism Spectrum Disorder.** *Curr Opin Genet Dev* 2012; 22(3): 229-37.
- 57-Nardone S, Sams DS, Zito A, Reuveni E, Elliott E. **Dysregulation of Cortical Neuron DNA Methylation Profile in Autism Spectrum Disorder.** *Ereb Cortex* 2017; 27(12): 5739-54.
- 58-Krzastek SC, Smith RP, Kovac JR. **Future Diagnostics in Male Infertility: Genomics, Epigenetics, Metabolomics and Proteomics.** *Transl Androl Urol* 2020; 9(Suppl 2): S195-S205.
- 59-Godini R, Lafta HY, Fallahi H. **Epigenetic Modifications in the Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cells.** *Gene Expr Patterns* 2018; 29: 1-9.
- 60-Melamed N, Choufani S, Wilkins-Haug LE, Koren G, Weksberg R. **Comparison of Genome-Wide and Gene-Specific DNA Methylation between ART and Naturally Conceived Pregnancies.** *Epigenetics* 2015; 10(6): 474-83.
- 61-Muller K, Carballo A, Vega K, Talyn B. **A Scoping Review: Risk of Autism in Children Born from Assisted Reproductive Technology.** *Reproductive Medicine* 2024; 5(4): 204-30.
- 62-Bourgeron T. **From the Genetic Architecture to Synaptic Plasticity in Autism Spectrum Disorder.** *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(9): 551-63.

Investigating the Association between Infertility and Autism Spectrum Disorder (ASD) in Families

Masoumeh Dehghan Manshadi¹, Ahoura Arasteh Kani², Mansoureh Akouchekian^{*2}

Review Article

Introduction: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder that impacts social interactions, communication, and behaviors, frequently recognized during early childhood. ASD is defined as a spectrum, displaying diverse symptoms regarding type and intensity, shaped by both genetic and environmental influences. Infertility, defined as the failure to conceive after one year of regular unprotected intercourse, can also result from a range of genetic, physiological, and environmental factors. This study examined the association between infertility and ASD, and emphasizing common genetic mechanisms—such as copy number variations (CNVs) and genetic variants—that might influence the occurrence of both conditions.

Additionally, factors like the age of parents, exposure to environmental toxins, and the application of assisted reproductive technologies (ART) may raise the likelihood of both ASD and infertility. In particular, older paternal age has been associated with an increased probability of new genetic mutations in sperm, which could play a role in ASD in offspring. Research findings suggested that epigenetic changes, including DNA methylation and histone modifications, might clarify the role of genetic and environmental factors in these disorders. Preliminary studies indicated that children conceived through ART may face a higher likelihood of developing ASD.

Conclusion: Despite advancements, significant gaps remain in fully understanding these associations, necessitating further research. A deeper comprehension of these links could support the development of targeted interventions, genetic counseling, and improved quality of life for affected individuals and their families.

Keywords: Infertility, Autism, Genetic factors, environmental factors, Epigenetic changes.

Citation: Dehghan Manshadi M, Arasteh Kani A, Akouchekian M. **Investigating the Association between Infertility and Autism Spectrum Disorder (ASD) in Families.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 33(1): 8567-79.

¹Department of Molecular Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

²Department of Medical Genetics and Molecular Biology, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09124437823, **email:** Akouchekian.m@iums.ac.ir