

**GENE
SINAPSE
AUTISM**

Thomas Bourgeron este cercetător la Institutul Pasteur, unde conduce Laboratorul de genetică umană și funcții cognitive, profesor de genetică la Universitatea Paris-Cité, membru al Organizației Europene de Biologie Moleculară (EMBO), al Academiei Franceze de Științe, al Academiei Europaea și al Comitetului Național de Etică (CCNE). După studiile de început de carieră asupra mitocondriilor din plante și, ulterior, asupra bolilor neurologice, Bourgeron a descoperit o serie de mutații genetice, precum și rolul major al sinapselor în apariția autismului. În prezent, laboratorul său reunește psihiatri, neurologi și geneticieni care, prin colaborarea lor, își propun să obțină rezultate tot mai exacte privind interacțiunea dintre variantele comune și cele rare ale autismului. Thomas Bourgeron conduce în prezent echipa de lucru în domeniul geneticii pentru InovAND în Franța, AIMS-2-TRIALS și CANDY în Europa, proiecte dedicate cercetării translaționale asupra autismului și concentrate pe fenotiparea persoanelor cu autism și pe proceduri de control, inclusiv imagistica cerebrală (EEG și RMN) și o baterie de teste cognitive, cu obiectivul de a oferi descoperiri bazate pe date științifice pentru o mai bună diagnosticare, îngrijire și integrare a persoanelor cu autism și tulburări de neurodezvoltare. Cercetătorul este, de asemenea, investigator principal al INCEPTION, un proiect amplu, demarat de Institutul Pasteur, care aplică biologia integrativă pentru a înțelege apariția bolilor la populații și indivizi.

THOMAS BOURGERON
în colaborare cu Caroline Brizard

GENE SINAPSE AUTISM

O CĂLĂTORIE SPRE DIVERSITATEA
PERSOANELOR CU AUTISM

Traducere
de Roxana Măciucă

HUMANITAS

Drepturile de autor pentru această carte
sunt donate pentru cercetarea autismului.

Redactor: Filotheia Bogoiu
Coperta: Ioana Nedelcu
Corector: Bogdan Nicolau
Tehnoredactor: Manuela Măxineanu
DTP: Florina Vasiliu, Dan Dulgheru

Tipărit la Livco Design

Thomas Bourgeron
Des gènes, des synapses, des autismes.
Un voyage vers la diversité des personnes autistes
Copyright © Odile Jacob, 2023
All rights reserved.

© HUMANITAS, 2025, pentru prezenta versiune în limba română

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Bourgeron, Thomas

Gene, sinapse, autism: o călătorie spre diversitatea persoanelor cu autism /

Thomas Bourgeron în colab. cu Caroline Brizard; trad. de Roxana Măciucă. –

București: Humanitas, 2025

Conține bibliografie

ISBN 978-973-50-8835-4

I. Brizard, Caroline

II. Măciucă, Roxana (trad.)

61

EDITURA HUMANITAS

Piața Presei Libere 1, 013701 București, România

tel. 021/408 83 50, fax 021/408 83 51

www.humanitas.ro

Comenzi online: www.libhumanitas.ro

Comenzi prin e-mail: vanzari@libhumanitas.ro

Comenzi telefonice: 0723 684 194

CUPRINS

Introducere	11
-------------------	----

PARTEA I. DIAGNOSTICAREA AUTISMULUI

1. EXISTĂ MAI MULTE FORME DE AUTISM?	19
O epidemie, sau o mai bună recunoaștere a cazurilor de autism? ...	20
O majoritate de băieți, sau o dificultate în diagnosticarea fetelor? ...	22
2. IDENTIFICAREA TREPTATĂ A AUTISMULUI	25
Observațiile clinice timpurii	25
<i>O psihiatră rusă uitată: Grunia Suhareva</i>	26
<i>Autismul conform lui Leo Kanner</i>	27
Autismul în viziunea lui Hans Asperger: un nou tablou clinic	29
Tulburarea de spectru autist	32
3. MULTIPLELE FAȚETE ALE AUTISMULUI	35
Creierul social	35
<i>O privire atipică, care se ajustează cu dificultate privirii celuiilalt</i>	35
<i>Limbajul absent sau atipic</i>	37
<i>Dificultatea de a se pune în locul celuiilalt și teoria minții</i>	39
Conduite repetitive	41
<i>Mișcări și comportamente stereotipe și interese restrânse</i>	41
<i>Particularități motorii</i>	42
<i>Particularități senzoriale la persoanele autiste</i>	43
O cogniție atipică, uneori extremă	46

4. O ÎNCERCARE DE A EXPLICA AUTISMUL:	
ÎNTRU ȘTIINȚĂ ȘI PREJUDECĂȚI.	48
Părinții, și mai ales mamele, nu și-ar dori copilul	49
Un articol rău intenționat despre rolul vaccinurilor în dezvoltarea autismului.	50
Este de vină poluarea?	50
Microbiota?	52
Medicamente toxice în timpul sarcinii?	54
Importanța componentei genetice	54
Studiile pe gemeni	56
Studiile pe familii.	58
O componentă genetică evidentă... dar greu de acceptat.	59
Concluzie.	60

PARTEA A II-A. GENETICA AUTISMULUI

5. EXPLORAREA GENELOR ȘI A VARIAȚIILOR LOR	63
Un singur genom, mai multe organe	63
Genele ca suporturi ale informației	64
Expresia genelor și rolul compactării genomului	67
Existența variațiilor genetice.	70
Variațiile genetice, de la cele mai mici la cele mai mari	72
Cum apar aceste variații genetice?	75
Care sunt consecințele acestor milioane de variații genetice?	76
Importanța backgroundului genetic, expresivitatea variabilă și penetranța incompletă!	79
Cum să-ți cunoști variațiile genetice, genotipul?	80
Frecvența variațiilor genetice în populații.	82
Variații genetice și transmiterea caracteristicilor	84
De la modelul poligenic la variațiile <i>de novo</i> ... și înapoi la modelul poligenic!	87
6. ÎN ZIUA ACEEA... O PRIMĂ PISTĂ GENETICĂ ȘI SINAPTICĂ ÎN AUTISM	89
De la biologia vegetală la genetica autismului	90

Primele contacte cu genetica psihiatrică.....	92
Identificarea mutațiilor în genele <i>NLGN3</i> și <i>NLGN4X</i>	94
Identificarea mutațiilor din gena <i>SHANK3</i>	101
Recunoașterea unei căi sinaptice în autism.....	104
7. VARIAȚIILE GENETICE DE NOVO ȘI RARE	108
Rolul-cheie al fundațiilor caritabile	108
Eterogenitatea fenotipică și genetică a autismului	109
Mutațiile somatice.....	116
Variațiile genetice <i>de novo</i> sau rare nu explică totul!.....	117
8. VARIAȚIILE GENETICE COMUNE.....	120
Explorarea genomului sau principiul studiilor GWAS	120
Paradoxul heritabilității lipsă!	126
Arhitectura genetică a autismului din perspectiva studiilor GWAS	128
Variațiile genetice frecvente asociate cu autismul și „creierul social“.....	131
Cum se interpretează rezultatele unui studiu GWAS la nivel de individ: scorurile poligenice.....	133
Un cocktail sau o orchestră de variații genetice.....	134
9. CREIERUL PERSOANELOR CU AUTISM	136
Creierul: o grădină zoologică de celule diferite, dintre care unele joacă un rol esențial în autism	138
Mai mult decât „adezivi“ ai creierului: celulele gliale.....	138
Comunicatorii creierului: neuronii	139
Instrumentele comunicării cerebrale: sinapsele	140
Neurotransmițătorii: chimia comunicării	142
Neurohormonii: între chimie, fiziologie și comportament	144
Autismul la scară moleculară	146
Un dozaaj atipic al componentelor sinaptice: prea puțin sau prea mult?	146
Remodelarea cromatinei afectează reglarea genelor.....	148
Anomalii în sinteza și degradarea proteinelor.....	149
Autismul la nivel neuronal	151
Rolul-cheie al plasticității neuronale și sinaptice în autism	151
Neuroni cu prea multe sau prea puține sinapse?	
Homeostazia neuronală și cea sinaptică și legătura lor cu autismul ...	155

Autismul la nivel cerebral	161
<i>O traiectorie atipică a dezvoltării creierului la persoanele cu autism</i> ...	161
<i>O conexiune funcțională atipică în creierul persoanelor autiste</i>	164
Autismul și procesarea informației	167
<i>Integrarea unui flux intens de informații senzoriale</i>	167
<i>Tulburările motorii</i>	172
<i>Experți în obiecte și sisteme, începători în interacțiunile sociale</i>	173
Autismul, o mare anxietate față de o lume impvizibilă	180

PARTEA A III-A.

SPRIJINUL OFERIT PERSOANELOR CU AUTISM

10. SPRIJINUL OFERIT PERSOANELOR CU AUTISM:	
NECESITATEA UNEI ABORDĂRI VALIDATE	
DE DOVEZI ȘTIINȚIFICE	187
Abordări fără dovezi științifice și uneori periculoase	187
Abordările comportamentale bazate pe evaluări științifice.....	190
Importanța susținerii cercetărilor despre autism!	203
11. CELE MAI RECENTE DATE	
DIN CERCETĂRILE DESPRE AUTISM	205
Instrumente de analiză tot mai eficiente	205
Cum se face un test genetic pentru persoanele autiste?	207
Un test genetic util, dar nu pentru a diagnostica autismul!	210
Scurtarea odiseii diagnosticării!.....	211
În unitate stă puterea	211
Depistarea bolilor metabolice și a epilepsiei	
pentru a stabili un tratament	213
Tratarea deficitului de melatonină la persoanele autiste	
pentru a le ajuta să-și regleze mai bine somnul	214
Înțelegerea mecanismelor biologice ale autismului	
prin intermediul modelelor animale	217
Redresarea unei tulburări de dezvoltare	223
De la descoperirea genei la testele clinice	225
12. GENE ȘI DIVERSITATE DE DEZVOLTARE	228
Boală sau neurodiversitate?.....	228
Necesitatea absolută de a integra toate fațetele autismului!.....	229

Importanța unei cercetări interactive	231
Importanța unei societăți mai diverse și mai incluzive	235
Proiectul european „Risc, reziliență și diversitate de dezvoltare în sănătatea mintală“ (R2D2-Mental Health)	242
<i>Risc + Reziliență</i>	244
<i>Diversitate de dezvoltare + Sănătate mintală</i>	245
Concluzii	249

ANEXE

ANEXA I. TESTELE PENTRU DIAGNOSTICAREA AUTISMULUI ASTĂZI	259
Instrumentele de diagnostic, esențiale pentru cercetare	260
<i>Testele cele mai utilizate trebuie îmbunătățite în continuare</i>	260
<i>Alte teste pentru autism: DISCO, SCQ și CARS</i>	262
Noțiunea de prag	263
<i>Întârzierea diagnosticului</i>	265
Depistarea sistematică precoce a semnelor de autism și a tulburărilor de neurodezvoltare în populație	267
Recunoașterea diversității autismului și a simptomelor asociate: există mai multe forme de autism!	269
ANEXA II. EXPERIENȚA CEAUȘESCU, PSEUDO-DOVADA TEORIILOR PSIHANALITICE	272
Note bibliografice	275
Mulțumiri	283
Cărți despre autism apărute la editura Odile Jacob	285

INTRODUCERE

Ceea ce credem că știm ne împiedică adeseori să înțelegem.

— Claude Bernard

De ce această carte?

Laboratorul meu studiază autismul de peste douăzeci de ani. Grupul nostru include, bineînțeles, cercetători, dar și clinicieni, pentru a înțelege cum funcționează creierul nostru atunci când interacționăm și comunicăm cu ceilalți și cum acest proces extraordinar poate fi atipic și uneori alterat. De asemenea, implicăm tot mai mult, și sperăm ca în viitor să o facem și mai mult, persoanele autiste și familiile lor pentru a continua să învățăm despre această boală și să o înțelegem. Suntem convinși că o abordare a autismului bazată, înainte de toate, pe date științifice solide rămâne cea mai fiabilă și promițătoare în contribuția la dezvoltarea mijloacelor de îmbunătăți calitatea vieții fiecărei persoane autiste și a apropiaților săi.

În urmă cu ceva timp, am asistat la prezentarea unei teze de doctorat susținute de un student care a continuat cercetările mele legate de boli mitocondriale. După prezentarea strălucită pe care ne-a oferit-o, am făcut cunoștință cu mama și cu fratele său autist. Am discutat despre progresele cercetării în autism. Câteva luni mai târziu, mama doctorandului m-a sunat. Aflase că fiul autist avea o mutație genetică, mai exact în gena *SHANK3*, una dintre genele pe care le asociasem cu autismul. I-am explicat care era rolul genei *SHANK3* în funcționarea neuronilor. I-am spus totodată că eram surprins, dat fiind că

fiul ei mi se părușe mult mai puțin afectat decât majoritatea pacienților care prezintă această mutație: el vorbește, în timp ce, în general, restul nu dezvoltă această capacitate. Mi-a explicat că l-a stimulat foarte mult și a adăugat: „Dacă aș fi știut că autismul fiului meu era genetic, poate nu m-aș fi luptat atât de mult. Lupta împotriva genomului mi se pare pierdută din start“.

Afirmația ei m-a bulversat, deoarece mi-a arătat cât de adânc este înrădăcinat „determinismul genetic“ în presupunerile noastre despre genom. Ca și cum consecințele determinate de o mutație genetică ar fi aproape imposibil de modulat: „Aveți o mutație? Destinul dumneavoastră este pecetluit“. Vreau să afirm clar că această idee nu e corectă. Genetica și autismul sunt adesea prezentate și înțelese greșit. Vreau să mă adresez acestei mame și tuturor celor afectați direct sau indirect de autism.

Această carte ilustrează, așadar, relațiile extrem de complexe care există între gene, sinapsele care realizează comunicarea între neuronii din creierul nostru și diferitele forme de autism.

O ultimă clarificare se impune, în caz că în mintea unora dintre voi s-a strecurat o îndoială nejustificată. Cercetările despre diferitele forme de autism stau la baza unei științe construite pe un schimb de cunoștințe și expertiză. În calitate de genetician care continuă să exploreze mii de gene, dintre care peste 200 au fost deja identificate ca fiind implicate în autism, munca mea este asociată, în mod obligatoriu, cu cea a unui mare număr de cercetători din alte discipline. Izolarea geneticii de celelalte domenii de cercetare este periculoasă, la fel cum este periculos să nu asociezi efectul unei mutații genetice cu factorii genetici și de mediu. A considera că genetica nu joacă nici un rol e la fel de greșit ca a considera că totul este scris în ADN. Genetica nu este știința genelor, ci știința diversității genetice care contribuie la individualitatea fiecăruia dintre noi.

Cartea: mod de utilizare

Această carte conține trei părți.

▪ **Diagnosticarea autismului.** Ca o introducere, această primă parte prezintă istoricul caracterizărilor autismului, criteriile de diagnostic și cunoștințele actuale despre un set de condiții medicale asociate cu autismul. Se încheie cu o privire asupra numeroaselor încercări de explicare a cauzelor autismului, adesea eronate.

▪ **Genetica autismului.** Această secțiune, care este partea centrală a lucrării, prezintă elementele esențiale pentru a înțelege genomul, creierul uman și diversitatea acestora. Apoi prezentăm arhitectura genetică a autismului, o arhitectură complexă care implică o gamă variată de mutații genetice. Această parte abordează și ipotezele actuale despre funcționarea creierului la persoanele autiste, în special rolul major al sinapselor, aceste puncte de contact care stabilesc comunicarea între neuroni.

▪ **Sprijinul oferit persoanelor cu autism.** Ultima parte a cărții prezintă abordările pe care cercetarea le oferă pentru un mai bun sprijin oferit persoanelor autiste și pentru o integrare deplină în societate. În anexe este inclus un material suplimentar despre testele de screening, care oferă un bilanț al instrumentelor pentru diagnosticarea autismului folosite în prezent.

Cartea este concepută pentru a fi citită de la introducere până la perspective, dar am organizat-o de așa manieră, încât să existe secțiuni restrânse care să vă permită să găsiți cu ușurință răspunsurile la întrebări specifice. Pentru pasionații de gene, sinapse sau autism, aveți și numeroase note de subsol și casete pentru mai multe detalii! În notele de final sunt indicate articolele și cărțile de referință, precum și website-urile din care sunt extrase informațiile conținute în carte. Această lucrare este dedicată tuturor persoanelor din lume interesate de autism.

Pentru a începe această călătorie genetică și sinaptică în diversitatea autismului, Josef Schovanec, vechi prieten, a scris aceste minunate cuvinte de întâmpinare.

„Es war ein buntes Durcheinander / Wie Mäusedreck und Koriander.“ [„A fost un amestec peștriș, / Ca dejectiile de șoareci cu coriandru.“*] Aceste versuri celebre ale lui Heine deschid, printr-o premoniție singulară, opera lui W. Johannsen, un botanist danez uitat, deși îi datorăm unul dintre cele mai prolifiche concepte, piatra de temelie a universului nostru științific: cel de genă, de genetică. Împletind firul spuselor poetului, eruditul din Copenhaga prezintă noua știință, pe care cuvintele sale au adus-o la viață, ca un mijloc de a face trecerea de la haosul scatologic la percepția ordinii ascunse sub multitudinea aparențelor. Dacă înainte, moștenirea lăsată de strămoșii noștri nu putea fi înțeleasă decât din perspectiva confuză și neclară a rasei, acum acest spirit al rigorii va scoate la iveală importanța ornamentelor în limbaj. Oare înțeleptul bănuia că tocmai șoarecilor, da, celor mai umili dintre mamifere, tocmai celor care murdăresc coriandrul, le va reveni sarcina singulară de a purta jugul caravanei științei?

Căci tocmai acesta ar putea fi sensul melodiei în patru note a pianului vieții: școală de umilință, genetica își răsplătește înțeleptii cu darul izolării, în timp ce mama natură amețește mintea celor care ignoră învățăturile ei cu certitudini funeste. Ținând cont de câte ori și în câte cercuri ilustre s-a oferit spectacolul deplorabil al expunerii presupuselor adevăruri genetice supreme, huite din gura celor care totuși nu cunosc nimic despre această știință, citirea prezentului volum va fi un balsam pentru cei afectați de aceste afirmații eronate. Dragă cititorule, de data aceasta un genetician adevărat își va face auzită vocea, îți va face auzită vocea ta în aceste pagini, ținând cont de afirmațiile și experiențele tale. Acea voce care devine o fântână a Castaliei și care murmură cu modestie că viitoarea melodie a pianului vieții nu poate fi redusă la o iterație a celor patru note ale sale. Și pentru cine se va minuna că în aceste timpuri egoiste un alt autor își poate consacra primele capitole altuia decât lui însuși, va reverbera peste secole vechea zicală a Bătrânului

* În traducere liberă (notele traducătoarei vor fi marcate cu asterisc. Roxana Măciucă este biolog, doctorand în genetică; n. red.).

lui-copil, Lao Zi: „Înțeleptul face un pas în spate; prin urmare, ajunge în față”.

Fiind doar un saltimbanc pe scena lumii, fie-mi iertat că nu pot adăuga la această lucrare nici un cuvânt savant care să fie demn de ea. Necunoscând nimic despre tainele geneticii, nu pot decât să admir efectele ei, și anume că din studiul neîncetat al celor patru molecule poate izvorî o umanitate profundă. Thomas Bourgeron, vechi prieten care a știut să treacă peste defectele mele, m-a asigurat că limbajul savant al geneticienilor poate fi acela al marilor lecții ale vieții. Poate că din ele au izvorât cuvintele celui mai cunoscut poet persan, Saadi din Shiraz, cuvinte care împodobesc frontispiciul clădirii Organizației Națiunilor Unite: „*Bani âdam a'zây-e yek digarand / keh dar âfariniesh zeh yek goharand.*” [„Oamenii fac parte dintr-un întreg / Căci din unul au fost creați.”]*

Josef Schovanec, saltimbanc al autismului,
Universitatea din Louvain.

Conceput pe drumul caravelor,
în prima zi a celei de-a doua luni a lui Rabî
din anul 1444 al Hegirei**.

* În traducere liberă. Versurile fac parte dintr-un poem din secolul al XIII-lea, intitulat *Bani Adam (Fiii lui Adam)*, scris de poetul iranian Saadi Shirazi. În viziunea autorului, oamenii sunt părți ale unui corp singular, unic, creați în mod egal, iar dacă o parte este lezată, atunci tot corpul suferă. Pentru acesta, suferința este o experiență purificatoare, care unește oamenii.

** Hegira este considerată începutul erei musulmane, reprezentând data la care profetul Mahomed a plecat de la Mecca la Medina (16 iulie 622 d.H. conform calendarului gregorian).

PARTEA I

DIAGNOSTICAREA
AUTISMULUI

1. EXISTĂ MAI MULTE FORME DE AUTISM?

*Nu trebuie să ai o dizabilitate ca să fii diferit. Fiecare dintre noi este diferit!*¹ —Laurence Kim Peek

Lucrez de peste douăzeci de ani în domeniul autismului și, cu toate acestea, nu pot oferi o definiție precisă, deoarece particularitățile care îl caracterizează sunt variate. Desigur, persoanele cu autism se comportă într-o bună măsură în mod atipic, fără să fie totuși la fel. Un copil pare distras, prea serios, nu răspunde când este strigat pe nume, este pasionat să-și alinieze mașinuțele fără să mai acorde atenție vreunei alte jucării și uneori se oprește pentru a-și flutura mâinile de parcă ar vrea să zboare... În cazul său, vorbim despre *probleme de comunicare, interese restrânse și gesturi repetitive*. Un adolescent vorbește cu dificultate, iar sarcinile zilnice, precum spălatul vaselor sau îmbrăcatul, sunt complicate pentru el. Spunem că prezintă *tulburări de învățare*. Un alt copil nu poate sta locului, trece de la o activitate la alta fără să se oprească vreodată și își extenuază părinții: este *hiperactiv*. Mulți dintre acești oameni puțin diferiți sunt predispuși la crize de epilepsie.

Reprezentările noastre despre autism sunt adesea caricaturale și limitate. Ne gândim adesea la copii, dar există și adulți. Să ne amintim de protagonistul din *Rain Man*, interpretat de Dustin Hoffman în filmul lui Barry Levinson lansat în 1988: el

¹ Laurence Kim Peek, care a fost diagnosticată cu autism, a fost sursa de inspirație pentru personajul din filmul *Rain Man* (notele de subsol ale autoarei vor fi marcate cu cifre romane; n. red.).