

وزارة
التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان
كلية التربية الاساسية



مجلة ميسان للدراستات الأكاديمية

للعلوم الانسانية والاجتماعية والتطبيقية

**Misan Journal For Academic Studies
Humanities, Social and Applied Sciences**

ISSN (PRINT) 1994-697X

(Online)-2706-722X

ايلول 2026

العدد 59

المجلد 25

2026- SEP

59 Issue

25 vol

Misan Journal

مجلة ميسان للدراسات الأكاديمية

Misan Journal

مجلة ميسان للدراسات الاكاديمية
العلوم الانسانية والاجتماعية والتطبيقية
كلية التربية الاساسية/ جامعة ميسان

ايلول 2026

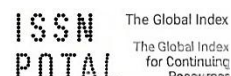
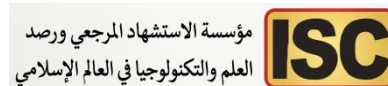
العدد 59

المجلد 25

2026 -SEP

59 Issue

25 Vole



رقم الايداع في المكتبة الوطنية العراقية 1326 لسنة 2009

journal.m.academy@uomisan.edu.iq

<https://www.misan-jas.com/index.php/ojs>

<https://iasj.rdd.edu.iq/journals/journal/view/298>

الصفحة	فهرس البحوث	ت
1_15	The Contrastive Values Between Voiced and Voiceless Sounds and Their Role in Ibn Arabi's Usage Enas Hamza Al-A'raji	1
16_41	Geographical Analysis of the Housing Crisis in Al-Maimouna City According to Population Growth: A Study of Causes and Remedies Aya Basim Saddam . Ahmed Syehood Hashim	2
42_64	Advertising and its Aesthetic and Expressive Vocabulary Ali Zair Rasan Al-Muzani , Muhsin Ali Hussein	3
65_76	A Reading of Polygamy between Islamic Legal Texts and Contemporary Transformations (An Analytical Study According to the Ja'fari School of Jurisprudence) Ali CHalloob Elalbl	4
77_91	The Representations of the Zionist Soldier in the Collection of Stories "My Short Stories" by Nachum Mendel Ammar Muhammad Hattab	5
92_107	The Relationship Between Genetic Mutations and Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review Raghad Jabbar Abdul Sahib , Zahraa Qasim Mousa , Rehal Jihad Husain	6
108_121	The Reflection of Iraqi Reality in Feminist Poetry after 2003: A Study in Selected Models Hiba Salman Musa, Raad Hawir Sweilem	7
122_139	Humor and Seriousness in the Poetry of Ibn al-Mu'tazz Saja Jassim Mohammed	8
140_161	The Juristic Premises of Martyr Muḥammad Bāqir al-Sadr (A Study of the Most Significant Rijāl and Legal-Theoretical Opinions and Their Impact on Fatwā) Falah Abdul Hassan Hashem	9
162_175	The Mudarib's Entitlement to Expenses during Ḥaḍar: A Jurisprudential Study in Light of the Five Schools of Islamic Law Lamia Majid Dhahid Al-Hajjaji Ahmad Mortezaei Mohammad Amin-Fard	10
176_189	The Effect of Poetic Image Proliferation in the Diwan of Al-Khalidiyyayn Mahmoud Mohammed Allawi Jawad Al-Rawi	11
190_209	The Normative Level in Dr. Majid Al-Zamali's Al-Mustadrak 'alā Tadhkirat al-Kātib: An Analytical Study Murtadha Hamdan Ajib	12
210_229	The extent to which biology teachers possess TPACK skills and its relationship to their achievement motivation and future outlook Jaafar Khammat Jelow, Safaa Kamel Jaber, Mayada Abdel Sattar Abbas	13

230_248	Spatial and Temporal Variability of Groundwater Aquifer Properties in Eastern Maysan Governorate, Southern Iraq. Ahmed M. Hashoosh , Alaa M. Al-Abadi	14
249_260	Influence of Boswellic Acid on Enamel Microhardness in Initial Caries Lesions: An in Vitro Study Roa'a Jamal Abdulameer , Nada Jafer Mohammed Hassan Radhi	15
261_278	A Comparative Analysis of Sedentary Behavior and Dietary Behavior in Relation to Dental Caries Among Resistance Trained Men Sarah Bassil Abdulwhid , Alhan Ahmed Qasim	16
279_284	Semantic Challenges in Translating Road Signs Falah Hussein Hanoon Al-Sari	17
285_299	Macroeconomic Indicators: Iraq and the Dynamics of Oil and Conflict in the Arabian Gulf the Impact of Regional Wars (1950–2000) Dhifaf Mahdi Hasson	18
300_320	Characterization and Classification of Soils in Al-Muwafaqiyah and Al-Dujaili Areas within Al-Kut District, Wasit Governorate, and Evaluation of Their Agricultural Suitability Hasanain Mohammed Mahmood Alaboooda	19
321_332	Deciphering the Unfamiliar: Generational Conflict and Cultural Transformation in the Novels of Jhumpa Lahiri Hussein Mnahi Munshid	20
333_355	Neuro-Symbolic and Federated Learning for Privacy-Preserving Intrusion Detection Marwah Najm Mansoor, Manar Hasan Ali Al-Malik, Hanan Falah Mohammed Taif talal Alwakeel	21
356_380	The Error Analysis two-dimension nonlinear convection diffusion problem by using Crank- Nicolson Petrov Weak Galerkin Wafaa S. Mohammed	22
381_400	Green Spectrophotometric and RP-HPLC Methods for the Quantification of Cefdinir in Pharmaceutical Formulations: A Comprehensive Review Abdalrhman Saad Abdaljaber Lamya A. Sarsam	23
401_415	Comparative evaluation of the efficiency of Endophytic Aspergillus and Penicillium spp. for gold nanoparticles biosynthesis Azhar Mohammed Alewi	24

ISSN (Print) 1994-697X
ISSN (Online) 2706-722X

DOI: <https://doi.org/10.54633/2333-025-059-006>

Received:14/May/2026
Accepted:28/Aug/2026
Published online:30/Sep/2026



MJAS: Humanities, Social and Applied
Sciences
Publishers
The university of Misan.
College of Basic Education This article
is an open access article distributed
under the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution

(CC BY NC ND 4.0)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

The Relationship Between Genetic Mutations and Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review

Raghad Jabbar Abdul Sahib¹, Zahraa Qasim Mousa², Rehal
Jehad Husain³

General Directorate of Education in Maysan, Ministry of Education,
Iraq^{1,2,3}

raghad.jabbar@ec.edu.iq

<https://orcid.org/0009-0003-5203-4245>

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental disorder with multiple genetic and environmental contributing factors. However, recent studies highlight the significant role of gene mutations in its development. This study aimed to analyze the relationship between gene mutations and ASD by reviewing recent scientific literature, focusing on genes associated with brain function and synapses. The research employed a descriptive-analytical approach, analyzing a range of studies published in reputable scientific databases that addressed the impact of inherited mutations, de novo mutations, and copy number variations (CNVs) on neurodevelopment. The reviewed literature indicates that several genes, including CHD8, SHANK3, SCN2A, SYNGAP1, CNTNAP2, RELN, and MTHFR, have been studied for their role in neuronal development, neuronal signaling, and synaptic function. Genetic alterations affecting these pathways may contribute to disruptions in neural communication and imbalances between excitatory and inhibitory signals, potentially impacting social

behavior, communication, and cognitive functions in individuals with autism. Furthermore, evidence suggests that autism spectrum disorder (ASD) is not caused by a single gene but rather reflects a complex genetic architecture involving multiple genes and interconnected biological pathways. This review highlights the importance of modern genetic technologies in enhancing our understanding of the genetic basis of ASD and their potential contribution to early diagnosis and the development of targeted, precision medicine-based therapies. The study also underscores the need for further genetic research in Arab and Iraqi populations to better characterize the genetic diversity associated with ASD.

Keywords: Gene mutations; autism; Genetic diversity; autism spectrum disorder; ASD-associated genes.

العلاقة بين الطفرات الجينية واضطراب طيف التوحد: مراجعة شاملة

رغد جبار عبد الصاحب¹ ، زهراء قاسم موسى² ، رحال جهاد حسين³

وزارة التربية/المديرية العامة لتربية ميسان/العراق^{1,2,3}

المستخلص

اضطراب طيف التوحد (ASD) هو اضطراب عصبي نمائي معقد، تتداخل فيه عوامل وراثية وبيئية متعددة. تؤكد الدراسات الحديثة على الدور المهم للطفرات الجينية في تطور هذا الاضطراب. هدفت هذه الدراسة إلى تحليل العلاقة بين الطفرات الجينية واضطراب طيف التوحد من خلال مراجعة الأدبيات العلمية الحديثة مع التركيز على الجينات المرتبطة بوظائف الدماغ والتشابكات العصبية. استخدم البحث منهجا وصفيا تحليليا حيث حل مجموعة من الدراسات المنشورة في قواعد بيانات علمية موثوقة والتي تناولت تأثير الطفرات الموروثة والطفرات الجديدة وتغيرات عدد النسخ (CNVs) على النمو العصبي. تشير الأدبيات التي تمت مراجعتها إلى أن العديد من الجينات بما في ذلك CHD8 و SHANK3 و SCN2A و SYNGAP1 و CNTNAP2 و RELN و MTHFR، قد خضعت للدراسة فيما يتعلق بالنمو العصبي والإشارات العصبية ووظائف التشابكات العصبية. قد تسهم التغيرات الجينية التي تؤثر على هذه المسارات في حدوث اضطرابات في التواصل العصبي والتوازن بين الإشارات المحفزة والمثبطة مما قد يؤثر على السلوك الاجتماعي والتواصل والوظائف الإدراكية لدى الأفراد المصابين بالتوحد. تشير الأدلة التي تمت مراجعتها إلى أن اضطراب طيف التوحد لا ينتج عن جين واحد بل يعكس بنية جينية معقدة تشمل جينات متعددة ومسارات بيولوجية متداخلة. تبرز هذه المراجعة أهمية التقنيات الجينية الحديثة في تحسين فهم الأساس الجيني لاضطراب طيف التوحد ومساهماتها المحتملة في التشخيص المبكر والنهج العلاجية الموجهة القائمة على الطب الدقيق. كما تؤكد على ضرورة إجراء المزيد من الدراسات الجينية في المجتمعات العربية والعراقية لتحسين توصيف التباين الجيني المرتبط باضطراب طيف التوحد.

الكلمات المفتاحية: الطفرات الجينية؛ التوحد؛ التنوع الجيني؛ اضطراب طيف التوحد؛ الجينات المرتبطة باضطراب طيف التوحد.

1. المقدمة: (Introduction)

يعد اضطراب طيف التوحد (Autism Spectrum Disorder, ASD) أحد أكثر الاضطرابات النفسية العصبية شيوعا بين الأطفال ويتسم بصعوبات في التواصل الاجتماعي وسلوكيات نمطية متكررة واهتمامات (Corcoran et al., 2023; Rylaarsdam & Guemez-Gamboa, 2019). تظهر أعراض اضطراب طيف التوحد لدى المصابين في عمر يقارب 12-18 شهرا ويتم التشخيص عادةً في عمر السنتين (Assadourian & Martinez-Agosto, 2025; Iossifov et al., 2014). يحتوي الجينوم البشري على مجموعة متنوعة من التغيرات الجينية وتعد هذه التغيرات في النوكليوتيدات المفردة التي تغير الأحماض الأمينية في مناطق ترميز البروتين أحد الأسباب الرئيسية للتنوع الظاهري البشري وانتشار المرض (Abdul-Sahib & Faraj, 2023). أظهرت الأبحاث أن التوحد يتميز بتنوع جيني كبير إذ يرتبط بوجود طفرات جينية متعددة تشمل الطفرات النقطية (Point mutations) والتغيرات في عدد النسخ الجينية (Copy Number Variations - CNVs)، سواء كانت موروثة أو حدثت بشكل جديد (de novo) (Kereszturi, 2023). كما تم تحديد

أكثر من 100 جين مرتبط بزيادة خطر الإصابة بالتوحد، إلا أن تأثير كل جين يختلف من حيث الشدة والآلية المرضي.. على الرغم من أن العديد من العوامل البيئية قد تسهم في تطور هذا الاضطراب، تشير كذلك الأدلة العلمية الحديثة إلى أن العوامل الوراثية تلعب دورا رئيسيا في تحديد مدى وشدة التوحد (Y. Li *et al.*, 2024; Sandin *et al.*, 2014). تشير الدراسات الجينية إلى أن الطفرات الجينية سواء الموروثة أو الجديدة تسهم في اضطراب النمو العصبي المرتبط بالتوحد من خلال التأثير على البروتينات المشاركة في نمو الخلايا العصبية وتكوين المشابك العصبية في الدماغ (Satterstrom *et al.*, 2020) وبالإضافة إلى المواقع الجينية التي يتم تحديدها من خلال تحليلات النمط النووي المبكرة، فقد سهّل ظهور تقنيات التسلسل عالي الإنتاجية مؤخرًا تحديد العديد من المواقع الجينية التي تزيد من خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد (Schaefer, 2016). تؤثر هذه الطفرات بشكل مباشر على البروتينات المسؤولة عن الوظائف العصبية، خاصة تلك المرتبطة بالمشابك العصبية (Synapses)، مثل بروتينات SHANK و Neurexin و Neuroligin، مما يؤدي إلى اضطراب في نقل الإشارات العصبية وبالتالي ظهور الأعراض السلوكية للتوحد. وقد حددت الأبحاث الحديثة جينات محددة مرتبطة بهذا الاضطراب، مثل SHANK3 و CNTNAP2 و MTHFR و CHD8 و SYNGAP1 و RELN و SCN2A والتي تلعب دورا في تنظيم نمو الخلايا العصبية ووظيفة المشابك العصبية (Bourgeron, 2015; De Rubeis *et al.*, 2014; Fischer *et al.*, 2024; Geschwind & State, 2015; Mitchel *et al.*, 1993; Sandin *et al.*, 2014; Tamura *et al.*, 2025). من الناحية الجزيئية تؤثر الطفرات الجينية على إنتاج ووظيفة البروتينات، خاصة تلك المرتبطة بالمشابك العصبية وهي المواقع التي يتم فيها نقل الإشارات بين الخلايا العصبية (van Oostrum & Schuman, 2025). ويؤدي الخلل في هذه البروتينات إلى اضطراب في الاتصال العصبي مما ينعكس على الوظائف المعرفية والسلوكية المرتبطة بالتوحد (Südhof, 2018). تهدف هذه الدراسة إلى تحليل العلاقة بين الطفرات الجينية واضطراب طيف التوحد (ASD) من خلال مراجعة الأدبيات العلمية الحديثة. والهدف هو تحديد الجينات الأكثر تأثيرا وفهم الآليات الجينية التي تسهم في ظهور الأعراض. تهدف هذه الدراسة أيضا إلى توفير قاعدة معرفية تسهم في تطوير استراتيجيات تشخيص وعلاج مستقبلية تستند إلى فهم جيني لهذا الاضطراب.

2. أهمية البحث: (Importance of the research)

تتبع أهمية هذا البحث كونه يسلط الضوء على أحد الجوانب الحيوية في فهم اضطراب طيف التوحد وهو الجانب الجيني الجزيئي ويكون من خلال دراسة المراجعات السابقة. تكمن الأهمية من خلال المساهمة في توضيح العلاقة بين الطفرات الجينية والتغيرات الوظيفية في الجهاز العصبي و دعم الجهود العلمية لفهم الآليات المرضية لاضطراب التوحد والمساهمة في تطوير المعرفة المتعلقة بالمؤشرات الجينية المحتملة للتشخيص المبكر وتوفير قاعدة علمية يمكن الاستفادة منها في الدراسات المستقبلية .

3. الإطار النظري: (Literature Review)

3.1. اضطراب طيف التوحد: (Autism Spectrum Disorder)

يعد اضطراب طيف التوحد (ASD) من الاضطرابات النمائية العصبية التي تظهر في مراحل الطفولة المبكرة وغالبا قبل سن الثالثة ويستمر تأثيره مدى الحياة بدرجات متفاوتة من الشدة (Budisteanu *et al.*, 2025). يتميز هذا الاضطراب بثلاثة محاور رئيسية تشمل ضعف التفاعل الاجتماعي واضطرابات التواصل اللفظي وغير اللفظي بالإضافة إلى أنماط سلوكية نمطية

ومتكررة (Miano *et al.*, 2016). يصنف التوحد ضمن "الطيف" نظرا للتباين الكبير في الأعراض والقدرات بين الأفراد حيث قد يظهر بعض المصابين بقدرات معرفية طبيعية أو حتى مرتفعة بينما يعاني آخرون من إعاقات ذهنية واضحة كما تختلف شدة الأعراض من حالات خفيفة إلى حالات شديدة تتطلب دعما مستمرا (Leisman *et al.*, 2025; Litman *et al.*, 2025).

تشير الإحصائيات الحديثة إلى تزايد ملحوظ في معدلات تشخيص التوحد عالميا ويعزى ذلك إلى تحسن أدوات التشخيص وزيادة الوعي إضافة إلى دور العوامل الوراثية والبيئية (Zeidan *et al.*, 2022). وقد أثبتت دراسات التوائم أن نسبة التوافق في الإصابة بالتوحد تكون أعلى بكثير في التوائم المتطابقة مقارنة بغير المتطابقة مما يدل على الدور الكبير للعوامل الجينية في حدوث هذا الاضطراب (Rosenberg *et al.*, 2009; Zakrocka *et al.*, 2025).

3.2. الأساس الجيني لاضطراب التوحد (The genetic basis of autism disorder)

يعتبر اضطراب طيف التوحد من أكثر الاضطرابات ذات الأساس الوراثي المعقد حيث تشير الدراسات إلى أن العوامل الجينية تساهم بنسبة كبيرة في تطوره (Al-Beltagi *et al.*, 2024; Havdahl *et al.*, 2021). إلا أن هذا الاضطراب لا يرتبط بجين واحد محدد بل هو نتيجة تفاعل عدد كبير من الجينات كل منها يساهم بدرجة معينة في زيادة خطر الإصابة (Chaste & Leboyer, 2012; Kullo, 2025) وقد تم تحديد أكثر من (100-200) جين مرتبط بزيادة خطر الإصابة بالتوحد يلعب العديد منها دورا أساسيا في نمو الدماغ وتنظيم الاتصال العصبي تكوين المشابك العصبية وتنظيم التعبير الجيني وهذا ما يعكس الطبيعة المعقدة والمتعددة العوامل لهذا الاضطراب (Sahin & Sur, 2015). تشير الأدلة إلى أن هذه الجينات تتوزع ضمن شبكات وظيفية مرتبطة بشكل أساسي بالمشابك العصبية (Synapses) وهي البنية المسؤولة عن نقل الإشارات بين الخلايا العصبية، مما يجعل أي خلل فيها سببا مباشرا لاضطراب الوظائف العصبية والسلوكية (Kirkland *et al.*, 2018). تشمل العوامل الجينية المرتبطة بالتوحد نوعين رئيسيين:

1- طفرات نادرة ذات تأثير كبير: غالبا ما تكون مسؤولة عن حالات فردية وتؤدي إلى تغيرات واضحة في وظيفة البروتين (Taipale, 2019).

2- متغيرات جينية شائعة ذات تأثير بسيط: تعمل بشكل تراكمي حيث يساهم كل منها بجزء صغير في زيادة القابلية للإصابة (Iațentiuc *et al.*, 2026).

3.3. الطفرات المرتبطة بالتوحد (The mutations associated with autism)

تتنوع الطفرات الجينية المرتبطة باضطراب طيف التوحد من حيث طبيعتها وتأثيرها (Havdahl *et al.*, 2021; Hsiao, 2014). ويمكن تصنيفها إلى عدة أنواع رئيسية:

أولاً: الطفرات النقطية (Point Mutations)

وهي تغييرات تحدث في قاعدة نيروجينية واحدة في الحامض النووي (Ahamed *et al.*, 2024). ويمكن أن تكون الطفرة الخاطئة Missense mutation التي تؤدي إلى استبدال حمض أميني بآخر في البروتين أو الطفرة غير المنطقية Nonsense mutation التي تنتج كودون توقف تؤدي إلى توقف مبكر في تصنيع البروتين، وغالبا ما تؤثر هذه الطفرات على بنية البروتين ووظيفته وهذا بدوره يؤدي إلى خلل في العمليات العصبية (Backwell & Marsh, 2022).

ثانياً: الطفرات الجديدة (De novo Mutations)

تعد من أهم أنواع الطفرات المرتبطة بالتوحد حيث تظهر لدى الفرد المصاب دون وجودها في جينات الوالدين و تلعب دورا كبيرا في الحالات الشديدة من التوحد والعديد منها تكون من النوع الجديد (de novo)، أي أنها لا تورث من الوالدين، بل تحدث نتيجة تغيرات عشوائية أثناء تكوين الخلايا الجنسية أو في المراحل المبكرة من تطور الجنين (Ronemus *et al.*, 2014). وتعرف بأنها طفرات تحدث تلقائيا في البويضة أو الحيوان المنوي ولا توجد لدى الوالدين وقد تكون سببا رئيسيا للتوحد غير الوراثي (lossifov *et al.*, 2014; M. Li *et al.*, 2009)

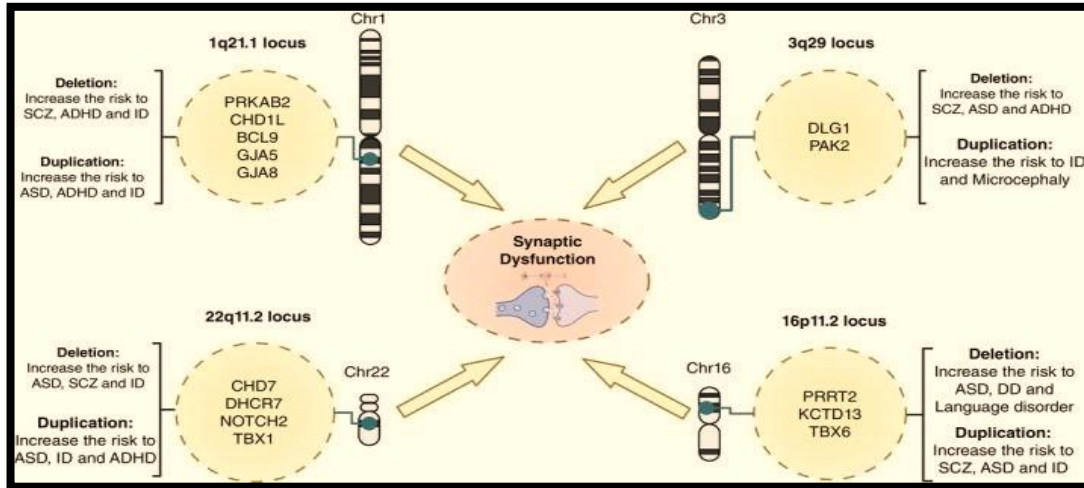
ثالثاً: تغيرات عدد النسخ الجينية (Copy Number Variations – CNVs)

تشمل حذف أو تضاعف أجزاء كبيرة من المادة الوراثية مما يؤدي إلى فقدان أو زيادة في عدد نسخ بعض الجينات (Silaiyman *et al.*, 2025). وقد تم ربط العديد من هذه التغيرات بزيادة خطر الإصابة بالتوحد، خاصة تلك التي تؤثر على الجينات المرتبطة بوظائف الدماغ (Macé *et al.*, 2018).

3.4. تأثير الطفرات الجينية على البروتينات العصبية (The effect of gene mutations on neural proteins)

أن هذه النقطة من أهم الجوانب في فهم العلاقة بين الطفرات الجينية واضطراب التوحد إذ أن التأثير النهائي للطفرات يظهر على مستوى البروتينات (May *et al.*, 2025). وتؤدي الطفرات الجينية إلى تغيير في تسلسل الأحماض الأمينية وفقدان أو ضعف في وظيفة البروتين و إنتاج بروتينات غير مستقرة أو غير فعالة (Bross *et al.*, 1999). وتعد البروتينات المرتبطة بالمشابك العصبية الأكثر تأثراً بهذه الطفرات، حيث تلعب دوراً أساسياً في نقل الإشارات بين الخلايا العصبية ومن أهمها بروتينات تنظيم المشبك العصبي، بروتينات الالتصاق الخلوي، و بروتينات تنظيم الإشارات العصبية و يؤدي الخلل في هذه البروتينات إلى اضطراب في كفاءة الاتصال العصبي، مما ينعكس على الوظائف الإدراكية والسلوكية المرتبطة بالتوحد (Dickey *et al.*, 2017). توضح الطفرات الجينية تأثيراً مباشراً على بنية المشابك العصبية حيث تؤدي إلى خلل في نقل الإشارة بين الخلايا العصبية كما في الشكل رقم (1).

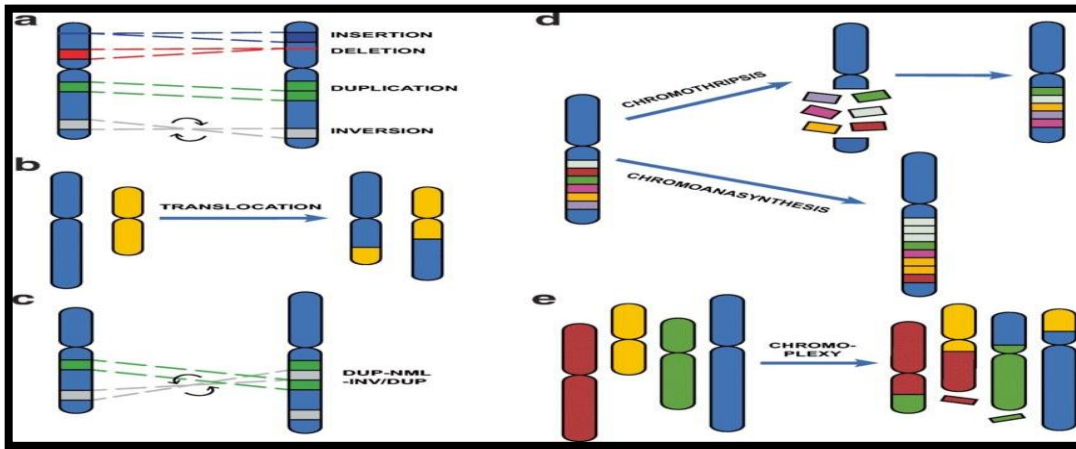
الشكل (1): تركيب المشبك العصبي موضح المنطقة قبل المشبكية وبعد المشبكية وانتقال الإشارات (Wang *et al.*, 2026)



3.5. الآليات المرضية المرتبطة بالطفرات الجينية (Pathological mechanisms associated with gene mutations)

تسهم الطفرات الجينية في إحداث اضطراب طيف التوحد من خلال عدة آليات بيولوجية معقدة (Gogate *et al.*, 2024a) من أبرزها اختلال التوازن بين الإشارات العصبية المثيرة والمثبطة ضعف تكوين المشابك العصبية أو خلل في تنظيمها، اضطراب في نمو الدماغ خلال المراحل المبكرة و تغيرات في مسارات الإشارات الخلوية مثل مسار mTOR ومسار Ras/Rap المرتبط بجين SYNGAP1، ومسارات القنوات الأيونية المرتبطة بجين SCN2A (Torres *et al.*, 2023) تؤدي هذه التغيرات مجتمعة إلى خلل في الشبكات العصبية المسؤولة عن السلوك الاجتماعي والتواصل، مما يفسر ظهور الأعراض المميزة لاضطراب التوحد (Liu *et al.*, 2025; M. Li *et al.*, 2009; ... *et al.*, 2014). لاحظ الشكل رقم (2) الذي يوضح موقع تأثير الطفرات الجينية على البروتينات المسؤولة عن نقل الإشارات بين الخلايا العصبية، مما يساعد على فهم الآلية المرضية لاضطراب التوحد.

الشكل (2): موقع الطفرات الجينية على البروتينات التي تنقل الإشارات بين الخلايا العصبية (Balachandran & Beck, 2020)



3.6. الجينات الأكثر ارتباطا بالتوحد (Genes most associated with autism)

أظهرت دراسات حديثة أن مجموعة من الجينات تلعب دورا رئيسيا في تنظيم نمو الخلايا العصبية ووظيفة المشابك العصبية، مثل: SHANK3: له دور في المشابك العصبية للخلايا الدبقية قليلة التغصنات وهناك صلة وثيقة بين غمد الميالين واضطراب طيف التوحد (Fischer *et al.*, 2024): يؤثر على نسخ الجينات ونمو الدماغ (Iossifov *et al.*, 2014) فقد بينت دراسة أن بعض طفرات CHD8 missense تؤثر في إعادة تشكيل الكروماتين وتمايز الخلايا العصبية مع اختلاف تأثير الطفرات بحسب نوعها (Viggiano *et al.*, 2024). SYNGAP1: يلعب دورا في تكوين المشابك العصبية والتعلم والذاكرة. SCN2A: مسؤول عن تشفير وحدة فرعية من قنوات الصوديوم المعتمدة على الجهد الكهربائي في الخلايا العصبية وتؤثر الطفرات في هذا الجين على النشاط الكهربائي للخلايا العصبية وانتقال الإشارات العصبية فيؤدي الى اضطراب في التواصل العصبي والسلوك والادراك (Satterstrom *et al.*, 2020). CNTNAP2: يرتبط بتطور اللغة ووظيفة الدماغ، وقد وجد أن الطفرات فيه شائعة لدى الأفراد المصابين بالتوحد المصحوب بتأخر لغوي ملحوظ واضطرابات في التواصل (Bourgeron, 2015; Geschwind & State, 2015). ويدعم ذلك وجود أدلة عراقية، حيث وجد (Karmeen *et al.*

(al., 2015) تعدد أشكال إنترنتية في جين CNTNAP2 (rs3779032 و rs3779031) حصرياً لدى الأطفال المصابين بالتوحد، مما يؤكد ارتباطه بالاضطراب في المجتمع العراقي. متغير MTHFR C667T: يعد عامل خطر للإصابة باضطراب طيف التوحد، وقد أظهرت نتائج الأبحاث ثباته (Pan *et al.*, 2026): مسؤول عن إنتاج بروتين الريلين الذي يؤثر على اتجاه الخلايا العصبية أثناء نمو الدماغ (Wei *et al.*, 2021) وأظهرت الدراسات ان عدة جينات تلعب دوراً رئيسياً في اضطراب طيف كما موضح في الجدول رقم (1)

جدول (1): أهم الجينات المرتبطة باضطراب طيف التوحد ووظائفها

الجين	الوظيفة الطبيعية	تأثير الطفرة	العلاقة بالتوحد
SHANK3	تنظيم المشابك العصبية	ضعف الاتصال العصبي	سلوكيات نمطية
CHD8	تنظيم التعبير الجيني	اضطراب نمو الدماغ	اعراض شديدة
SCN2A	تنظيم قنوات الصوديوم	خلل النشاط العصبي	تأخر لغوي
CNTNAP2	تطور اللغة والاتصال العصبي	ضعف التواصل	اضطرابات لغوية
SYNGAP1	تنظيم اللدونة المشبكية	ضعف التعلم والذاكرة	خلل ادراكي
NRXN1	تنظيم الالتصاق الخلوي العصبي	اضطراب الاتصال العصبي	مشاكل اجتماعية
NLGN3/ NLGN3	الالتصاق الخلوي بعد المشبكي	خلل في تكوين المشابك	تأخر اجتماعي ولغوي
FMR1	تنظيم ترجمة البروتين	اضطراب نمو المشابك	اعاقة ذهنية وتوحد

في حين بينت دراسات عديدة نسب مساهمة الجينات المرتبطة بالتوحد والطفرة التي تسببها ويمكن توضيح ذلك في الجدول رقم (2).

جدول (2): نسب المساهمة في التوحد لأهم الجينات المرتبطة باضطراب طيف التوحد ونوع الطفرة

الجين	نسبة المساهمة في التوحد	نوع الطفرة الأكثر شيوعاً	المصدر
SHANK3	~1%	De novo / CNV	(Betancur & Buxbaum, 2013)
CHD8	0.1-0.5%	De novo / LoF	(Mitchel et al., 2022)
SCN2A	0.2-0.5%	De novo / Missense	(Scheffer & Nabbout, 2019)
CNTNAP2	0.5%	Common variants	(Jang <i>et al.</i> , 2025)
SYNGAP1	~1%	De novo / LoF	(Turner <i>et al.</i> , 2019)
NRXN1	~0.5%	CNV / Deletion	(Kamenshshyk et al., 2026)
FMR1	~2-5%	Expansion / Repeat	(Havdahl et al., 2021)

4. الدراسات البحثية الحديثة (Recent research studies)

أظهرت مراجعة شاملة لدراسات تسلسل الإكسوم الكامل/تسلسل الجينوم الكامل أن الطفرات الجديدة تسهم بشكل كبير في التوحد غير الوراثية (Kim & An, 2025) وأظهرت دراسة أجريت في الشرق الأوسط اختلافات في بعض الطفرات الجينية بين الأطفال المصابين بالتوحد في المنطقة، مما يشير إلى تأثير العوامل الوراثية الخاصة بكل مجموعة سكانية (Gupta *et al.*, 2024). وكشفت دراسة عراقية حديثة أجراها (Hoidy *et al.*, 2025) على 135 طفلاً مصاباً و 135 سليماً عن ارتباط دال بين اضطراب طيف التوحد وتعددات أشكال جينات ألزهايمر (CR1, CLU, BIN1)، مما يشير إلى مسارات جينية وعصبية مشتركة. أجريت دراسة شاملة على مجموعة من 102 عائلة في قطر مصابة باضطراب طيف التوحد وتم التحقق من مساهمة اختلافات عدد النسخ (CNVs) باستخدام مصفوفات تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNP) على مستوى الجينوم. لاحقاً، استخدم تسلسل الجيل التالي (NGS) لتحديد المتغيرات الجديدة أو الموروثة التي تسهم في مسببات اضطراب طيف التوحد والحالات المرتبطة به في عائلات مكونة من ثلاثة أفراد (الطفل المصاب والوالدين) (Gogate *et al.*, 2024b) اضطرابات طيف التوحد وراثية وتسهم المتغيرات الجينية الشائعة في مجموعة واسعة من الأعراض. وقد تم ربط أكثر من 600 جين باضطرابات طيف التوحد حتى الآن. ولا تزال الدراسات الشاملة حول ارتباط الجينات المرشحة بهذه الاضطرابات غير كافية (Warrier *et al.*, 2015)

. تبرز إحدى الدراسات أهمية تقنيات تسلسل الجينات المتقدمة في تحديد الطفرات الجديدة في التوحد، تسهم نتائج هذه الدراسة في تعزيز فهمنا للأساس الجيني لاضطراب طيف التوحد، مما يمهّد الطريق لاستراتيجيات علاجية مُخصصة وتشخيص مبكر (Mirahmadi *et al.*, 2026)

تلعب الجينات المرتبطة باضطراب طيف التوحد دوراً حاسماً في نمو الدماغ خلال مرحلتي التكوين الجنيني والطفولة المبكرة حيث تنظم تكوين المشابك العصبية ووظائفها، فضلاً عن تنظيم النواقل العصبية والتواصل بين الخلايا العصبية تؤدي الاضطرابات في هذه العمليات إلى ظهور أعراض التوحد كضعف التفاعل الاجتماعي وتأخر النمو اللغوي والسلوكيات النمطية المتكررة (Amaral *et al.*, 2023; Chiocchetti *et al.*, 2016) ووجدت دراسة أن متغيرات جين (RELN و rs362691 و rs736707) متوافقة مع دراسات خطر الإصابة باضطراب طيف التوحد (Mitchel *et al.*, 2022).

5. منهجية البحث (Research Methodology)

أجريت هذه المراجعة بوصفها مراجعة أدبية سردية (Narrative Literature Review) هدفت إلى استعراض وتحليل الأدبيات العلمية المنشورة حول العلاقة بين التغيرات الجينية واضطراب طيف التوحد مع التركيز على الطفرات الجينية والجينات المرتبطة بتطور الجهاز العصبي ووظيفة المشابك العصبية. تم الاعتماد على الدراسات العلمية المنشورة في المصادر وقواعد البيانات العلمية المتخصصة، مع التركيز على الدراسات ذات الصلة المباشرة بموضوع البحث والدراسات الحديثة المنشورة في المجالات العلمية المحكمة. وشملت المراجعة الأدبيات التي تناولت الطفرات الموروثة والطفرات الناشئة حديثاً (De novo mutations) وتغيرات عدد النسخ الجينية (CNVs) وتأثير التغيرات الجينية في البروتينات العصبية والوظائف الشبكية والآليات الجزيئية المرتبطة باضطراب طيف التوحد. ونظمت المعلومات من الدراسات وفق محاور موضوعية بهدف مقارنة الأدلة العلمية وتحديد الاتجاهات المتعلقة بالأساس الجيني للاضطراب. تجدر الإشارة إلى أن هذه المراجعة هي مراجعة سردية وليست مراجعة منهجية أو تحليلاً تلويهاً (Meta-analysis)، ولذلك فإن النتائج المقدمة ذات طبيعة وصفية وتحليلية

وليست تقديرات كمية مجمعة. ويعود ذلك إلى تباين تصميمات الدراسات المشمولة واختلاف المنهجيات الجينية المستخدمة فيها، مما يحد من إمكانية إجراء تحليل إحصائي تلوي.

6. نتائج المراجعة (Review Results)

استنادا إلى مراجعة الأدبيات العلمية الحديثة ظهرت عدة نتائج مهمة فيما يتعلق بالعلاقة بين الطفرات الجينية واضطراب طيف التوحد تمثل الطفرات الجديدة نسبة كبيرة من حالات التوحد غير الوراثية (Silaiyman *et al.*, 2025; Viggiano *et al.*, 2024) تؤثر هذه الطفرات بشكل مباشر على البروتينات المسؤولة عن نمو الخلايا العصبية ووظيفة المشابك العصبية مثل CHD8 و SCN2A (De Rubeis *et al.*, 2014; Xiong & Yu, 2026) حددت الدراسات العلمية السابقة الجينات التالية المرتبطة بالتوحد فمثلا جين CHD8: يتحكم في نسخ جينات النمو العصبي، وتؤثر الطفرات في هذه الجينات على نمو الدماغ (Shiraishi *et al.*, 2024). يعد SYNGAP1 مثبطا سلبيا لبروتينات Ras و Rap، ونقل مستقبلات AMPA إلى الغشاء بعد المشبكي وبالتالي ينظم ليس فقط اللدونة المشبكية بل أيضا استتباب الخلايا العصبية وقد وفرت الدراسات حول الفيزيولوجيا العصبية لـ SYNGAP1، باستخدام نماذج فئران Syngap1، فهما أعمق لكيفية تنظيم بروتينات الإشارة اللاحقة بواسطة SYNGAP1 (Chaste & Leboyer, 2012). أما SCN2A فهو مسؤول عن قنوات الصوديوم في الخلايا العصبية، مما يؤثر على النشاط الكهربائي للدماغ ويزيد من احتمالية ظهور أعراض اضطراب طيف التوحد (Mitchel *et al.*, 2022) وقد وجد أن الطفرات في هذه الجينات مرتبطة بصعوبات في التواصل الاجتماعي والسلوكيات النمطية المميزة للتوحد وتختلف شدة الأعراض باختلاف نوع الجين وطبيعة الطفرة، مما يفسر التباين الكبير في مظاهر التوحد بين الأفراد (Leblond *et al.*, 2014; Sandin *et al.*, 2024). أن اضطراب طيف التوحد ليس اضطرابا أحادي الجين، بل هو حالة عصبية وراثية معقدة تتضمن مسارات متعددة متفاعلة تتلاقى في خلل وظيفي في المشابك العصبية وتغير في الاتصال العصبي (AI- Beltagi *et al.*, 2024)

7. المناقشة (Discussion)

أن اضطراب طيف التوحد يعد اضطرابا جينيا معقدا متعدد العوامل وليس ناتجا عن جين واحد محدد بل هو نتيجة تفاعل واسع بين عدد كبير من الجينات التي تؤثر على تطور الدماغ ووظائفه خصوصا في المراحل المبكرة من النمو. تظهر الدراسات أن أغلب الجينات المرتبطة بالتوحد تتمحور حول الوظائف العصبية وبشكل خاص تلك المتعلقة بتكوين وتنظيم المشابك العصبية (Synapses). ومن أبرز هذه الجينات: SHANK3، NRXN1، NLGN3، NLGN4، وCHD8، حيث تلعب هذه الجينات دورا أساسيا في الاتصال بين الخلايا العصبية وتنظيم الإشارات العصبية. إن وجود طفرات في هذه الجينات يؤدي إلى خلل مباشر في البنية الوظيفية للمشابك العصبية، مما يسبب ضعفا في التواصل العصبي (Neuronal connectivity). وهذا الخلل ينعكس على الوظائف الإدراكية والسلوكية مثل التواصل الاجتماعي، الانتباه، والقدرات اللغوية، وهي السمات الأساسية لاضطراب التوحد. على الرغم من أن بعض الطفرات مثل تلك الموجودة في SHANK3 تؤدي إلى تأثيرات مباشرة وقوية على المشابك العصبية فإن طفرات أخرى مثل SCN2A تؤثر بشكل أساسي على القنوات الأيونية ووظائف الإشارات الكهربائية في الخلايا العصبية. كما توضح الأدبيات أن الطفرات الجديدة (de novo mutations) تلعب دورا مهما في الحالات الشديدة من التوحد حيث تظهر هذه الطفرات بشكل عشوائي في الجينوم دون أن تكون مورثة من الوالدين. وقد تم ربط هذه الطفرات بجينات مسؤولة عن نمو الدماغ وتنظيم الشبكات العصبية، مما يشير إلى أن التغيرات المبكرة في التطور الجيني قد تكون

حاسمة في ظهور المرض. كما تشير الأدلة الحديثة إلى أن هناك خلافاً في التوازن بين الإشارات العصبية المثيرة والمثبطة (Excitatory/Inhibitory balance)، وهو ما يساهم في تفسير بعض السلوكيات النمطية والمتكررة لدى الأفراد المصابين بالتوحد. تؤكد هذه المراجعة أن التوحد هو نتيجة تداخل معقد بين عوامل جينية متعددة، حيث تعمل الطفرات المختلفة على التأثير في مسارات عصبية مشتركة، مما يؤدي في النهاية إلى ظهور الأعراض السريرية للاضطراب. تشير الدراسات الحديثة إلى أن العديد من الطفرات الجينية المرتبطة باضطراب طيف التوحد لا تؤثر فقط على البروتينات الفردية، بل تمتد لتشمل شبكات جينية كاملة (Gene networks)، مما يؤدي إلى اضطراب واسع في تنظيم التعبير الجيني داخل الخلايا العصبية. وقد تم تحديد أن جينات مثل CHD8 تعمل كمُنظمات رئيسية (Master regulators) تتحكم في تعبير عدد كبير من الجينات الأخرى المرتبطة بتطور الدماغ. وتلعب التغيرات في التنظيم فوق الجيني (Epigenetic modifications) دوراً مهماً في تعديل تأثير الطفرات الجينية، حيث يمكن لعوامل بيئية أن تؤثر على التعبير الجيني دون تغيير تسلسل الحمض النووي نفسه، مما يزيد من تعقيد الآلية المرضية للتوحد. تشير النتائج إلى أن الطفرات الجينية تشكل أساساً هاماً لفهم التوحد. أظهرت مقارنة بين دراسات مختلفة أن الطفرات الوراثية تساهم في التوحد العائلي، بينما تعد الطفرات الحديثة سبباً رئيسياً للتوحد غير الوراثي. وتظهر بعض الجينات، مثل CHD8 و SYNGAP1، تأثيراً أقوى على المشابك العصبية والوظائف الإدراكية، مما يفتح المجال لفهم الأساس البيولوجي للعلاجات المستقبلية. تؤكد الأدبيات على أهمية دراسة التنوع الجيني في مختلف المجموعات السكانية. ففي العالم العربي والعراق تحديداً، تشير الدراسات الأولية إلى وجود اختلافات في توزيع المتغيرات الجينية المرتبطة بالتوحد مقارنة بالسكان الغربيين (Abdul-Sahib & Faraj, 2023; Gogate et al., 2024b). هذا يؤكد الحاجة الملحة لإجراء دراسات جينية واسعة النطاق في المنطقة، خاصة مع وجود أنماط زواج وتراكيب جينية سكانية مميزة.

8. قيود الدراسة (Limitations of the Study)

تتمثل أبرز قيود هذه المراجعة في التباين بين الدراسات المنشورة من حيث تصميم الدراسات وأحجام العينات والخصائص السكانية والمنهجيات الجينية المستخدمة، مما قد يحد من إمكانية المقارنة المباشرة بين نتائجها. كما أن اختلاف أنواع المتغيرات الجينية المدروسة واختلاف قوة الأدلة المرتبطة بكل جين قد يؤثر في تفسير النتائج بصورة موحدة. واعتمدت المراجعة على الأدبيات العلمية المنشورة، ولذلك قد تتأثر النتائج بتوفر الدراسات المنشورة وإمكانية الوصول إليها. كذلك لم تُجرَ في هذه المراجعة عملية تحليل تلوي (Meta-analysis) بسبب طبيعة البيانات وتنوع الدراسات المشمولة، ومن ثم فإن النتائج المقدمة ذات طبيعة وصفية وتحليلية وليست تقديرات كمية مجمعة. ما تزال الدراسات الجينية المتعلقة باضطراب طيف التوحد في السكان العرب والعراقيين محدودة نسبياً، مما يستدعي إجراء دراسات مستقبلية أوسع لتقييم التنوع الجيني في هذه المجموعات.

الخلاصة:

يعد اضطراب طيف التوحد من الاضطرابات العصبية النمائية المعقدة التي ترتبط بتداخل العديد من العوامل الوراثية والجزئية. تؤكد هذه المراجعة أن التوحد ليس اضطراباً ناتجاً عن جين واحد بل هو حالة وراثية متعددة العوامل تتداخل فيها الطفرات الجينية مع المسارات العصبية المختلفة. كما تبرز أهمية التقنيات الجينية الحديثة في الكشف المبكر عن الطفرات

وفهم الآليات المرضية المرتبطة بالاضطراب فيساهم مستقبلا في تطوير وسائل تشخيص أكثر دقة واستراتيجيات علاجية موجهة تعتمد على الطب الجيني والطب الدقيق.

10-التوصيات:

استنادا إلى الأدلة العلمية التي تناولتها هذه المراجعة، يوصى بتوسيع الدراسات الجينية المتعلقة باضطراب طيف التوحد، ولا سيما الدراسات التي تستهدف المتغيرات الجينية النادرة والناشئة حديثا وتغيرات عدد النسخ الجينية، مع التركيز على الجينات المرتبطة بتطور الجهاز العصبي ووظيفة المشابك العصبية. كما يوصى بإجراء دراسات جينية واسعة النطاق في المجتمع العراقي والعربي، نظرا لمحدودية البيانات المتاحة حول التنوع الجيني المرتبط باضطراب طيف التوحد في هذه المجموعات. ومن المهم دعم استخدام تقنيات التسلسل الجيني الحديثة، مثل تسلسل الإكسوم والجينوم الكامل، للكشف عن المتغيرات الجينية المحتملة وتحسين فهم الأساس الجزيئي للاضطراب. كما يُوصى بتعزيز التعاون بين الباحثين في مجالات الوراثة والعلوم العصبية والطب النفسي وطب الأطفال بهدف ربط النتائج الجينية بالمظاهر السريرية بصورة أكثر دقة. وأخيرا، ينبغي إجراء دراسات مستقبلية ذات تصميمات أكثر توحيدا وأحجام عينات أكبر، بما يسمح بإجراء مقارنات أكثر دقة بين الدراسات وتقييم قوة الأدلة المتعلقة بالجينات والمتغيرات الجينية المرتبطة باضطراب طيف التوحد. توسيع نطاق الجينات المدروسة: لتشمل جينات إضافية مثل NRXN1 وNLGN3 وNLGN4X وFMR1، وغيرها من الجينات المرتبطة بوظيفة المشابك العصبية وتنظيم التعبير الجيني.

11.Acknowledgments

The researchers extend their sincere thanks and appreciation to everyone who contributed, directly or indirectly, to the completion of this work through their scientific and intellectual support. They also acknowledge the efforts and scholarly resources that enriched the research. They pray to God Almighty that this work will be a valuable contribution to the advancement of science and knowledge.

12.Conflict of Interest

The researchers declare that there are no financial, academic, professional, or personal conflicts of interest that could affect the objectivity of this research. The study was conducted independently, relying on available literature and scientific sources.

References.

- Abdul-Sahib, R. J., & Faraj, S. H. (2023). MOLECULAR ANALYSIS OF CYP17 GENE PROMOTER IN IRAQI INFERTILE WOMEN. *Ann. For. Res*, 66(1), 2518–2525.
- Ahamed, A., Samanta, A., Alam, S. S. M., Jamil, Z., Ali, S., & Hoque, M. (2024). High throughput data: Single-nucleotide polymorphisms in depth. In *Systems Biology and In-Depth Applications for Unlocking Diseases: Principles, Tools, and Application to Disease* (pp. 121–136). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-22326-6.00009-2>
- Al-Beltagi, M., Saeed, N. K., Bediwy, A. S., Bediwy, E. A., & Elbeltagi, R. (2024). Decoding the genetic landscape of autism: A comprehensive review. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 13(3), 98468. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v13.i3.98468>
- Amaral, P., Carbonell-Sala, S., De La Vega, F. M., Faial, T., Frankish, A., Gingeras, T., Guigo, R., Harrow, J. L., Hatzigeorgiou, A. G., Johnson, R., Murphy, T. D., Pertea, M., Pruitt, K. D., Pujar, S., Takahashi, H., Ulitsky, I., Varabyou, A., Wells, C. A., Yandell, M., ... Salzberg, S. L. (2023). The status of the human gene catalogue. *Nature*, 622(7981), 41–47. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06490-x>
- Assadourian, A. A., & Martinez-Agosto, J. A. (2025). Precision diagnostic and therapeutic interventions in rare genetic neurodevelopmental disorders. *Pediatric Research*, 98(7), 2491–2502. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04611-y>
- Backwell, L., & Marsh, J. A. (2022). Diverse Molecular Mechanisms Underlying Pathogenic Protein Mutations: Beyond the Loss-of-Function Paradigm. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 23, 475–498. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-111221-103208>

- Balachandran, P., & Beck, C. R. (2020). Structural variant identification and characterization. *Chromosome Research*, 28(1), 31–47. <https://doi.org/10.1007/s10577-019-09623-z>
- Betancur, C., & Buxbaum, J. D. (2013). SHANK3 haploinsufficiency: A “common” but underdiagnosed highly penetrant monogenic cause of autism spectrum disorders. *Molecular Autism*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-17>
- Bourgeron, T. (2015). From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(9), 551–563. <https://doi.org/10.1038/nrn3992>
- Bross, P., Corydon, T. J., Andresen, B. S., Jørgensen, M. M., Bolund, L., & Gregersen, N. (1999). Protein misfolding and degradation in genetic diseases. *Human Mutation*, 14(3), 186–198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1004\(1999\)14:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:3<186::AID-HUMU2>3.0.CO;2-J)
- Budisteanu, M., Papuc, S. M., Erbescu, A., Glangher, A., Andrei, E., Rad, F., Hinescu, M. E., & Arghir, A. (2025). Review of structural neuroimaging and genetic findings in autism spectrum disorder - A clinical perspective. *Reviews in the Neurosciences*, 36(3), 295–314. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2024-0106>
- Chaste, P., & Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(3), 281–292.
- Chiocchetti, A. G., Haslinger, D., Stein, J. L., De La Torre-Ubieta, L., Cocchi, E., Rothämel, T., Lindlar, S., Waltes, R., Fulda, S., Geschwind, D. H., & Freitag, C. M. (2016). Transcriptomic signatures of neuronal differentiation and their association with risk genes for autism spectrum and related neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 6(8), e864–e864. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.119>
- Corcoran, J., Worley, J., & Wolk, C. B. (2023). Autism Spectrum Disorder. *Child and Adolescent Mental Health in Social Work: A Casebook*, 392(10146), 87–105. <https://doi.org/10.1093/oso/9780197653562.003.0006>
- De Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Ercument Cicek, A., Kou, Y., Liu, L., Fromer, M., & Walker, S. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209–215.
- Dickey, S. W., Cheung, G. Y. C., & Otto, M. (2017). Different drugs for bad bugs: Antivirulence strategies in the age of antibiotic resistance. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(7), 457–471. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.23>
- Fischer, I., Shohat, S., Leichtmann-Bardoogo, Y., Nayak, R., Wiener, G., Rosh, I., Shemen, A., Tripathi, U., Rokach, M., Bar, E., Hussein, Y., Castro, A. C., Chen, G., Soffer, A., Schokoroy-Trangle, S., Elad-Sfadia, G., Assaf, Y., Schroeder, A., Monteiro, P., ... Barak, B. (2024). Shank3 mutation impairs glutamate signaling and myelination in ASD mouse model and human iPSC-derived OPCs. *Science Advances*, 10(41), eadl4573. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adl4573>
- Geschwind, D. H., & State, M. W. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: On the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109–1120. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00044-7)
- Gogate, A., Kaur, K., Khalil, R., Bashtawi, M., Morris, M. A., Goodspeed, K., Evans, P., & Chahrour, M. H. (2024a). Correction to: The genetic landscape of autism spectrum disorder in an ancestrally diverse cohort (npj Genomic Medicine, (2024), 9, 1, (62), 10.1038/s41525-024-00444-6). *Npj Genomic Medicine*, 9(1), 62. <https://doi.org/10.1038/s41525-024-00458-0>
- Gogate, A., Kaur, K., Khalil, R., Bashtawi, M., Morris, M. A., Goodspeed, K., Evans, P., & Chahrour, M. H. (2024b). The genetic landscape of autism spectrum disorder in an ancestrally

diverse cohort. *Npj Genomic Medicine*, 9(1), 1363849. <https://doi.org/10.1038/s41525-024-00444-6>

Gupta, V., Ben-Mahmoud, A., Idris, A. B., Hottenga, J.-J., Habbab, W., Alsayegh, A., Kim, H.-G., Al-Mamari, W., & Stanton, L. W. (2024). Genetic variant analyses identify novel candidate autism risk genes from a highly consanguineous cohort of 104 families from Oman. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 13700.

Havdahl, A., Niarchou, M., Starnawska, A., Uddin, M., Van Der Merwe, C., & Warriar, V. (2021). Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychological Medicine*, 51(13), 2260–2273. <https://doi.org/10.1017/S0033291721000192>

Hoidy, W. H., Al-Saadi, M. H., Clegg, S., & Chyad, D. H. (2025). Association of Alzheimer's-Related Gene Variants with Autism Spectrum Disorder: A Case–Control Study in an Iraqi Cohort. *Journal of Molecular Neuroscience*, 75(2), 64.

Hsiao, E. Y. (2014). Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(2), 104–111. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000029>

Iațentiu, I. M., Frăsinaru, O. E., Iațentiu, A., Dima-Cozma, L. C., Olariu, R., Rădulescu, L. M., Miron, I. C., Stârcea, I. M., Gavriloici, C., Ghiciuc, C. M., Necula, V., Cozma, S. R., & Bitere-Popa, O. R. (2026). The Impact of Genetic Factors in Ménière's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(6), 2788. <https://doi.org/10.3390/ijms27062788>

Iossifov, I., O'Roak, B. J., Sanders, S. J., Ronemus, M., Krumm, N., Levy, D., Stessman, H. A., Witherspoon, K. T., Vives, L., Patterson, K. E., Smith, J. D., Paepier, B., Nickerson, D. A., Dea, J., Dong, S., Gonzalez, L. E., Mandell, J. D., Mane, S. M., Murtha, M. T., ... Wigler, M. (2014). The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature*, 515(7526), 216–221. <https://doi.org/10.1038/nature13908>

Jang, S. S., Takahashi, F., & Huguenard, J. R. (2025). Reticular thalamic hyperexcitability drives autism spectrum disorder behaviors in the Cntnap2 model of autism. *Science Advances*, 11(34), eadw4682. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adw4682>

Kamenshshyk, A., Belenichev, I., Prishutova, A., Oliynyk, S., & Kyu-Ho, Y. (2026). Gene Signalling Pathways, Putative Biomarkers and Hypothetical Modulation in Autism Spectrum Disorders. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 10(2), 47–71.

Karmeat, B. K., Al-Kazaz, A. K. A., & Saber, M. (2015). Molecular genetics study on autistic patients in Iraq. *Iraqi Journal of Science*, 119–124.

Kereszturi, É. (2023). Diversity and Classification of Genetic Variations in Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(23), 16768. <https://doi.org/10.3390/ijms242316768>

Kim, S.-W., & An, J.-Y. (2025). Advancing precision diagnosis in autism: Insights from large-scale genomic studies. *Molecules and Cells*, 48(8), 100248.

Kirkland, A. E., Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2018). The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*, 10(6), 349–358. <https://doi.org/10.3390/nu10060730>

Kullo, I. J. (2025). Clinical use of polygenic risk scores: current status, barriers and future directions. *Nature Reviews Genetics*, 27(3), 246–263. <https://doi.org/10.1038/s41576-025-00900-8>

Leblond, C. S., Rolland, T., Barthome, E., Mougin, Z., Fleury, M., Ecker, C., Bonnot-Briey, S., Cliquet, F., Tabet, A. C., Maruani, A., Chaumette, B., Green, J., Delorme, R., & Bourgeron, T. (2024). A Genetic Bridge Between Medicine and Neurodiversity for Autism. *Annual Review of Genetics*, 58(1), 487–512. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-111523-102614>

- Leisman, G., Alfasi, R., & Melillo, R. (2025). Neurobiological and Behavioral Heterogeneity in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 15(10), 1057. <https://doi.org/10.3390/brainsci15101057>
- Li, M., Marin-Muller, C., Bharadwaj, U., Chow, K. H., Yao, Q., & Chen, C. (2009). MicroRNAs: Control and loss of control in human physiology and disease. *World Journal of Surgery*, 33(4), 667–684. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9836-x>
- Li, Y., Xie, T., Vos, M., Snieder, H., & Hartman, C. A. (2024). Shared genetic architecture and causality between autism spectrum disorder and irritable bowel syndrome, multisite pain, and fatigue. *Translational Psychiatry*, 14(1), 476. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03184-4>
- Litman, A., Sauerwald, N., Green Snyder, L. A., Foss-Feig, J., Park, C. Y., Hao, Y., Dinstein, I., Theesfeld, C. L., & Troyanskaya, O. G. (2025). Decomposition of phenotypic heterogeneity in autism reveals underlying genetic programs. *Nature Genetics*, 57(7), 1611–1619. <https://doi.org/10.1038/s41588-025-02224-z>
- Liu, S., Zeng, D., Yi, C., & Zhu, M. (2025). Neurocognitive mechanisms underlying autism spectrum disorders: a literature review. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1633658. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1633658>
- Macé, A., Kotalik, Z., & Valsesia, A. (2018). Copy number variation. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1793, pp. 231–258). Elsevier. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7868-7_14
- May, M., Chuah, A., Lehmann, N., Goodall, L., Cho, V., & Andrews, T. D. (2025). Functionally constrained human proteins are less prone to mutational instability from single amino acid substitutions. *Nature Communications*, 16(1), 2492. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57757-y>
- Miano, S., Giannotti, F., & Cortesi, F. (2016). Sleep disorders and autism spectrum disorder. *Psychiatric Symptoms and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder*, 101(8), 111–128. https://doi.org/10.1007/978-3-319-29695-1_8
- Mirahmadi, M., Kahani, S. M., Sharifi-Zarchi, A., Firouzabadi, S. G., Behjati, F., & Garshasbi, M. (2026). Genetic Heterogeneity of Autism Spectrum Disorder: Identification of Five Novel Mutations (RIMS2, FOXG1, AUTS2, ZCCHC17, and SPTBN5) in Iranian Families via Whole-Exome and Whole-Genome Sequencing. *Biochemical Genetics*, 64(3), 3867–3895. <https://doi.org/10.1007/s10528-025-11226-9>
- Mitchel, M. W., Myers, S. M., Heidlebaugh, A. R., Taylor, C. M., Rea, H., Neuhaus, E., Kurtz-Nelson, E. C., Earl, R., Bernier, R., & Ledbetter, D. H. (2022). *CHD8-related neurodevelopmental disorder with overgrowth*.
- Mitchel, M. W., Myers, S. M., Heidlebaugh, A. R., Taylor, C. M., Rea, H., Neuhaus, E., Kurtz-Nelson, E. C., Earl, R., Bernier, R., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., & Eichler, E. E. (1993). CHD8-Related Neurodevelopmental Disorder with Overgrowth. *GeneReviews®*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32309624> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7159839>
- Pan, Y., McDill, B., & Mooney, M. (2026). The Contribution of Ethnicity to the Association of MTHFR Variants C677T and A1298C with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Brain Sciences*, 16(1), 93. <https://doi.org/10.3390/brainsci16010093>
- Ronemus, M., Iossifov, I., Levy, D., & Wigler, M. (2014). The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nature Reviews Genetics*, 15(2), 133–141. <https://doi.org/10.1038/nrg3585>

- Rosenberg, R. E., Law, J. K., Yenokyan, G., McGready, J., Kaufmann, W. E., & Law, P. A. (2009). Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 163(10), 907–914. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98>
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 470832. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
- Sahin, M., & Sur, M. (2015). Genes, circuits, and precision therapies for autism and related neurodevelopmental disorders. *Science*, 350(6263), aab3897. <https://doi.org/10.1126/science.aab3897>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *Jama*, 311(17), 1770–1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J.-Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., & Klei, L. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell*, 180(3), 568–584.
- Schaefer, G. B. (2016). Clinical genetic aspects of ASD spectrum disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 180. <https://doi.org/10.3390/ijms17020180>
- Scheffer, I. E., & Nabbout, R. (2019). SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*, 60(S3), S17–S24. <https://doi.org/10.1111/epi.16386>
- Shiraishi, T., Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Miyakawa, T., Mizoo, T., Matsumoto, A., Hijikata, A., Shirai, T., Mayanagi, K., & Nakayama, K. I. (2024). The complex etiology of autism spectrum disorder due to missense mutations of CHD8. *Molecular Psychiatry*, 29(7), 2145–2160. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02491-y>
- Silaiyman, S., Liu, J., Wu, J., Ouyang, L., Cao, Z., & Shen, C. (2025). A Systematic Review of the Advances and New Insights into Copy Number Variations in Plant Genomes. *Plants*, 14(9), 1399. <https://doi.org/10.3390/plants14091399>
- Südhof, T. C. (2018). Towards an Understanding of Synapse Formation. *Neuron*, 100(2), 276–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.09.040>
- Taipale, M. (2019). Disruption of protein function by pathogenic mutations: Common and uncommon mechanisms. *Biochemistry and Cell Biology*, 97(1), 46–57. <https://doi.org/10.1139/bcb-2018-0007>
- Tamura, S., Nelson, A. D., Spratt, P. W. E., Hamada, E. C., Zhou, X., Kyoung, H., Li, Z., Arnould, C., Barskyi, V., Krupkin, B., Young, K., Zhao, J., Holden, S. S., Sahagun, A., Keeshen, C. M., Lu, C., Ben-Shalom, R., Taloma, S. E., Schamiloglu, S., ... Bender, K. J. (2025). CRISPR activation for SCN2A-related neurodevelopmental disorders. *Nature*, 646(8086), 983–991. <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09522-w>
- Torres, G., Mourad, M., Iqbal, S., Moses-Fynn, E., Pandita, A., Siddhartha, S. S., Sood, R. A., Srinivasan, K., Subbaiah, R. T., Tiwari, A., & Leheste, J. R. (2023). Conceptualizing Epigenetics and the Environmental Landscape of Autism Spectrum Disorders. *Genes*, 14(9), 1734. <https://doi.org/10.3390/genes14091734>
- Turner, T. N., Wilfert, A. B., Bakken, T. E., Bernier, R. A., Pepper, M. R., Zhang, Z., Torene, R. I., Retterer, K., & Eichler, E. E. (2019). Sex-Based Analysis of De Novo Variants in Neurodevelopmental Disorders. *American Journal of Human Genetics*, 105(6), 1274–1285. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.11.003>

- van Oostrum, M., & Schuman, E. M. (2025). Understanding the molecular diversity of synapses. *Nature Reviews Neuroscience*, 26(2), 65–81. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00888-w>
- Viggiano, M., Ceroni, F., Visconti, P., Posar, A., Scaduto, M. C., Sandoni, L., Baravelli, I., Cameli, C., Rochat, M. J., Maresca, A., Vaisfeld, A., Gentilini, D., Calzari, L., Carelli, V., Zody, M. C., Maestrini, E., & Bacchelli, E. (2024). Genomic analysis of 116 autism families strengthens known risk genes and highlights promising candidates. *Npj Genomic Medicine*, 9(1), 21. <https://doi.org/10.1038/s41525-024-00411-1>
- Wang, T., Trabzonlu, K., Jones, E. F., & Syed, Y. A. (2026). How copy number variations shape brain developmental disorders: Unraveling the synaptic puzzle. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 80(3), 166–179. <https://doi.org/10.1111/pcn.70009>
- Warrier, V., Chee, V., Smith, P., Chakrabarti, B., & Baron-Cohen, S. (2015). A comprehensive meta-analysis of common genetic variants in autism spectrum conditions. *Molecular Autism*, 6(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13229-015-0041-0>
- Wei, H., Zhu, Y., Wang, T., Zhang, X., Zhang, K., & Zhang, Z. (2021). Genetic risk factors for autism-spectrum disorders: a systematic review based on systematic reviews and meta-analysis. *Journal of Neural Transmission*, 128(6), 717–734. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02360-w>
- Xiong, N., & Yu, Z. (2026). Autism Spectrum Disorder in the Genomic Era: A Comprehensive Review of Etiology, Precision Diagnostics, Clinical Outcomes, and Emerging Gene-Editing Therapies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 22, 1–15. <https://doi.org/10.2147/NDT.S585060>
- Zakrocka, M., Gruszka, M., Polańska, P., & Kubicka, M. (2025). Autism spectrum disorder: definition, global epidemiology, prevalence in Poland and worldwide, and heredity. *Journal of Education, Health and Sport*, 78, 57619. <https://doi.org/10.12775/jehs.2025.78.57619>
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scolah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>