

Výzkumný článek v plné délce

# Autismus: Epigenomický vedlejší účinek nadměrného vystavení elektromagnetickým polím

Yog Raj Ahuja<sup>1</sup> \*, Sanjeev Sharma<sup>2</sup> a Bir Bahadur<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Oddělení genetiky a molekulární medicíny, Vasavi Medical and Research Centre, 6-1-91, Khairatabad, Hyderabad 500004, Indie.

<sup>2</sup>Oddělení klinické farmakologie, Apollo Hospital, Jubilee Hills, Hyderabad, 500033, Indie.

<sup>3</sup>Katedra genetiky, Shadan College, Khairatabad, Hyderabad 500004, Indie.

Přijato 27. února 2013

Autismus je porucha, která se týká především nervového systému. Vyznačuje se nedostatkem komunikace, nesouvislou řečí a nesmyslnými opakujícími se pohyby. Vzniká v raném dětství a jeho výskyt se údajně zvyšuje. Na vzniku autismu se podílí několik genů a faktorů prostředí a jedním z těchto faktorů prostředí může být elektromagnetické pole. Díky industrializaci přibýlo kolem nás velké množství elektronických přístrojů. Nerozlišující používání těchto přístrojů, zejména mobilních telefonů, vyvolalo otázku elektrického znečištění a zdravotního rizika způsobeného jejich používáním. Elektromagnetická pole vyzařovaná při jejich provozu nemají dostatečnou energii na to, aby přímo způsobila změny DNA; je však k dispozici dostatek důkazů ze studií *in vitro* a *in vivo*, které prokazují jejich schopnost způsobovat změny DNA nepřímo i epigenetické modifikace. Kromě genetických změn mohou mít epigenetické modifikace důležitou roli při způsobování poruch nervového systému, které vedou k neurodegenerativním poruchám, včetně autismu.

**Klíčová slova:** Klíčová slova: autismus, neurodegenerativní poruchy, epigenom, elektromagnetické pole, elektronické přístroje, mobilní telefony.

## ÚVOD

Autismus je příkladem poruchy způsobené narušením nervového systému. Jedná se o závažnou neurovývojovou poruchu s počátkem v kojeneckém věku (Ploeger et al., 2010), která se častěji vyskytuje u mužů než u žen v poměru 4:1. Je charakterizována sociálním a komunikačním postižením doprovázeným hyperaktivitou, repetitivním a stereotypním chováním (Fatima et al., 2006). IQ se pohybuje v normě (nebo dokonce nad normou) ve více než 50 % případů a mentální retardace se vyskytuje u 30 až 50 % z nich. Bylo zjištěno, že postižení různých částí mozku vede k odpojení neuronů nebo narušení okruhů. Weinstein et al. (2011) pomocí difuzního tenzorového zobrazování pozorovali rozdíly v

bílé hmoty mozku mezi dětmi s autismem a kontrolními skupinami. Naznačili, že abnormální integrita bílé hmoty u malých dětí s autismem může nepříznivě ovlivňovat propojení mezi různými oblastmi mozku. Voineagu et al. (2011) provedli mikroarray analýzu RNA více než 30 000 genů ve třech oblastech mozku po smrti u 19 jedinců s autismem a 17 kontrol. Identifikovali 444 genů v mozkové kůře autistů, které vykazovaly významné změny exprese ve srovnání s kontrolami. Z těchto 444 genů byla downregulace pozorována u 209 genů, které souvisely se synaptickými a neuronálními signálními funkcemi a zvýšení regulace bylo pozorováno u





235 genů, které souvisely s imunitní a zánětlivou reakcí. Autoři silně naznačili konvergentní molekulární abnormality zahrnující transkripční a sestřihové poruchy v temporální a frontální kortikální oblasti u autismu. Tato studie byla podpořena dřívější studií Zikopoulos a Barbase (2010), kteří provedli anatomické studie na 5 případech dospělého autismu a pozorovali u nich typické ultrastrukturální abnormality ve frontálních oblastech kůry.

## RELATIVNÍ ROLE GENETICKÝCH A ENVIRONMENTÁLNÍCH FAKTORŮ U AUTISMU

Autismus je rodinná porucha s vysokou dědičností. Celogenomové asociační studie i studie submikroskopických a chromozomálních strukturálních změn (polymorfismů a variant počtu kopií) naznačují, že se na vzniku autismu podílí velké množství genů (Veenstra-Vanderweele et al., 2004). Jelikož se jedná o polygenní poruchu, lze autismus přičíst účinku neznámého počtu mutací a jejich možných interakcí. Tyto mutace a jejich vzájemné působení jak *mezi sebou*, tak s faktory prostředí, vykazují široké fenotypové spektrum, známé jako porucha autistického spektra (ASD) (Currenti, 2010). Míra opakování výskytu autistického dítěte v rodině je přibližně 5 %, pokud je již jedno dítě postiženo autismem. Uvádí se, že míra shody autismu u jednovaječných dvojčat se pohybuje mezi 50 a 90 % (Abrahams a Geschwind, 2008). Právě proto, že konkordance u jednovaječných dvojčat nedosahuje 100 % a autismus má široké fenotypové spektrum, lze předpokládat, že v příčinné souvislosti s touto poruchou hrají významnou roli faktory prostředí. Zajímavé je, že podle Hallmayera et al. (2011) hrají faktory prostředí v patogenezi autismu větší roli než faktory genetické. Na vzniku autismu se podílejí různé environmentální faktory, jako je měď, olovo, rtuť, arzen, hnojiva a pesticidy, a to v toxických koncentracích. Nejen vyšší hladiny, ale i nižší hladiny některých základních prvků se mohou podílet na vzniku autismu. Například u autistů byly zjištěny nižší koncentrace hořčíku, selenu, jódu a lithia (Herbert et al., 2006; Adams et al., 2006, 2007; Lakshmi Priya a Geetha, 2011).

## ELEKTROMAGNETICKÁ POLE A JEJICH BIOLOGICKÉ ÚČINKY

Doma i na pracovišti jsme obklopeni elektrickými/elektronickými přístroji. Tyto přístroje pracují v širokém rozsahu elektromagnetických frekvencí, např. extrémně nízké frekvence (AC:10 až 60 Hz) pro domácí a elektrické vedení; střední rádiové frekvence a mikrovlnné záření (AC:1 až 900 MHz).

pro FM rádio, televizi a mobilní komunikaci; a velmi vysoké frekvence (AC:2 až 10 GHz) pro mikrovlnné trouby a satelitní komunikaci. V několika výzkumech bylo prokázáno, že biologické systémy jsou citlivé na vnější magnetická pole. Magnetická pole ovlivňují základní životní procesy, jako je růst a vývoj, orientace, struktura a funkce bílkovin, lipidů, metabolické dráhy, membrány, antioxidační ochrana a genetický materiál (Todorovic et al., 2012). Experimentální studie na bezobratlých i obratlovcích potvrzují vyšší citlivost na nízkofrekvenční magnetická pole (LF-MF) během embryonálních stadií a vývoje (Graham et al., 2000; Saunders et al., 2005). U dospělého stabilního nervového systému může taková odezva představovat pouze přechodné a sotva zjiitelné narušení. Na druhou stranu pro vyvíjející se plod nebo kojence, u nichž je nervový systém teprve ve fázi formování, mohou mít tytéž mírné poruchy katastrofální následky. Například Ravera et al. (2006) vystavili oplodněná vajíčka mořského ježka (*Paracentrotus lividus*) extrémně nízkofrekvenčním elektromagnetickým polím (ELF-EMF) a pozorovali dramatickou ztrátu synchronizace prvního buněčného cyklu doprovázenou nepravidelným oddělováním chromatid, což vedlo ke vzniku anomálních embryí.

Endogenní stejnosměrné elektrické pole hraje důležitou roli v embryonálním vývoji, zejména ve vývoji nervového systému. Mezi neurony, které migrují na správné místo v určitém čase, musí být vytvořena přesná propojení. Jakákoli exogenní elektrická pole, která mají tendenci modulovat endogenní pole, by pravděpodobně mohla modifikovat synaptogenezi (Saunders a McCaig, 2005). Bylo zjištěno, že narušení endogenních elektrických polí u obojživelníků vede k aberantnímu vývoji nervové soustavy. Elektromagnetické záření vyzařované elektronickými přístroji v životním prostředí během jejich provozu není dostatečně silné na to, aby přímo způsobilo změny DNA, ačkoli byly prokázány nepřímé změny DNA prostřednictvím produkce reaktivních forem kyslíku (Lai a Singh, 1997). Studie *in vitro* a *in vivo* navíc prokázaly schopnost elektromagnetických polí (EMP) způsobovat epigenetické modifikace (Ahuja et al., 2005). Nedávno Sarimov et al. (2011) prokázali mechanismus aktivace/utišení transkripce na úrovni chromatinu během expozice EMP. Vystavili lymfocyty dvou zdravých mužů extrémně nízkofrekvenčním EMP a zjistili u nich významné rozdíly v konformaci chromatinu v závislosti na počátečním stavu chromatinu a teplotě během expozice. Obecně lze říci, že magnetické pole o frekvenci 50 Hz s maximální amplitudou v rozmezí 5 až 20  $\mu$ T kondenzovalo uvolněný chromatin a relaxovalo kondenzovaný chromatin. V této zprávě byl kladen důraz na epigenetické poruchy vyvolané nadměrnou expozicí EMP, které vedou k neurodegenerativním poruchám, včetně autismu.

## ELEKTROMAGNETICKÁ POLE A JEJICH ÚČINKY NA ZDRAVÍ.

Zdravotní účinky modulovaných elektromagnetických polí jsou předmětem diskusí. Existují zprávy o příznivých i škodlivých účincích. Například magnetická pole (MF) se používají v medicíně k diagnostickým a terapeutickým účelům. MF se ukázala jako slibná pro zlepšení léčby osteoartrózy i bolesti s ní spojené (Vavken et al., 2009) a byla také použita pro zvýšení rychlosti hojení zlomenin dlouhých kostí (Strauch et al., 2006; Gao et al., 2004), regeneraci nervů (Walker et al., 2007) a fúzi páteře (Gan a Glazer, 2006). Nedávno Costa et al. (2011) a Zimmerman et al. (2012) informovali o protinádorových vlastnostech EMP. Magnetická pole používaná v magnetoterapii jsou účinná při určitých frekvencích i hustotách při regulované délce expozice. Na druhou stranu se variabilní a chronická expozice magnetickým polím podílí na vyvolání rakoviny a neurodegenerativních poruch. Od zprávy Wertheimera a Leepera (1979) o zvýšené úmrtnosti na rakovinu u dětí žijících v domech umístěných v blízkosti elektrického vedení existuje velké množství studií o zdravotních účincích zvýšené expozice magnetickým polím. Ačkoli jsou výsledky těchto studií kontroverzní, pracovní skupina Mezinárodní asociace pro výzkum rakoviny (IARC) zařadila ELF-MF do kategorie 2B (tj. možný lidský karcinogen) (IARC, 2002). Souhrnný dokument Světové zdravotnické organizace potvrdil hodnocení IARC (WHO, 2007). Několik studií rovněž uvádí souvislost mezi expozicí ELF-EMF a neurodegenerativními poruchami. Nedávno Maes a Verschaeve (2012) v obsáhlém přehledu zdůraznili, že expozice ELF-EMF *in vivo* i *in vitro* je spojena s cytogenetickými aberacemi, z nichž některé zase mohou souviset s genetickými abnormalitami pozorovanými u Alzheimerovy choroby.

## ELEKTROMAGNETICKÁ POLE A AUTISMUS

Z přírodních zdrojů je hlavním zdrojem radiofrekvenčního záření (RFR) Slunce. V poslední době telekomunikační systémy a zařízení využívající mikrovlny, jako jsou mikrovlnné trouby, přidávají do životního prostředí RFR, které jsou tisíckrát vyšší než ty, které jsou přijímány pouze ze Slunce. Při provozu RFR zařízení bude nejen uživatel, ale i osoby v jeho okolí vystaveny podobným biologicky interaktivním úrovním intenzity EMP. Některé z přístrojů produkujících RFR se běžně používají při monitorování stavu embryí, plodů a novorozenců. Ultrazvuk se běžně používá při vyšetření pánve v pravidelných intervalech během těhotenství a toto záření se využívá k pozorování vyvíjejícího se embrya nebo plodu během těhotenství.

Modulace se používá ve všech bezdrátových komunikačních systémech, aby signál mohl přenášet informace. Některé studie ukázaly, že amplitudově modulovaná radiofrekvenční pole mohou mít specifické účinky na lidský centrální nervový systém (Juutilainen et al., 2011). Rozsah expozice RFR z mobilních telefonů je 0,1 až 10 mW/cm<sup>2</sup>. Philips et al. (1998) uvádějí, že RFR již od 0,1 μW/cm<sup>2</sup> (< 1000násobek RFR v dosahu mobilních telefonů) mohou vyvolat významné změny v biologických procesech nebo molekulárních opravných mechanismech. Některé z pozorovaných účinků expozice RFR zahrnují kognitivní poruchy (Chiang et al., 1989) a deficit paměti (Lai et al., 1994), které se projevují u autismu.

Výskyt autismu před rokem 1980 se udával 1/2000, zatímco v současnosti se zvýšil na přibližně 1/100 (Toro et al., 2010). Ačkoli je otázka skutečného nárůstu výskytu sporná (Newschaffer et al., 2007), přehled epidemiologických průzkumů, který provedl Fambonne (2003), podporuje tvrzení, že zvýšený výskyt autismu má původ kolem roku 1980, tedy ve stejné době, kdy se začala používat telekomunikační zařízení, zejména mobilní telefony, které vyzařují RFR. Na základě těchto pozorování Kane (2004) vyslovil domněnku, že vystavení plodu nebo novorozence RFRs spojené s používáním těchto zařízení může souviset s autismem.

V šedé hmotě mozku člověka se nachází podskupina neuronů zvaná zrcadlové neurony, které reagují, když jedinec provádí určité činnosti a také když pozoruje jiné osoby, které provádějí stejné pohyby. Zrcadlové neurony mohou být také základem schopnosti napodobovat a učit se činnostem druhých, což ze zrcadlového mechanismu činí most pro komunikaci a spojení na více úrovních. Protože se zrcadlové neurony zřejmě podílejí na sociální interakci, mohly by poruchy funkce tohoto nervového systému vysvětlit některé z hlavních příznaků autismu, včetně izolace a absence empatie. Studie osob s autismem ukazují nedostatečnou aktivitu zrcadlových neuronů v několika oblastech mozku (Ramachandran a Oberman, 2006). U autismu byl také pozorován úbytek šedé hmoty v oblasti patřící do systému zrcadlových neuronů. Vyvíjející se síť nervové soustavy kojence může být obzvláště náchylná k faktorům prostředí, jako je časový šum. Podle Thorntona (2006) je nejpravděpodobnějším zdrojem časového šumu v prostředí eměle generované elektromagnetické záření, které se může podílet na narušení vývoje/funkce zrcadlových neuronů. Toto narušení zrcadlových neuronů v důsledku časového šumu z elektromagnetických polí se může podílet na vzniku autismu.

## FAKTORY PROSTŘEDÍ VERSUS EPIGENOM

Prenatální a postnatální environmentální faktory mají potenciál modifikovat epigenetické programování a vyvolat následné změny, které mohou mít význam pro.

zdraví a nemoci. U složitých onemocnění, jako je rakovina, cukrovka a neurodegenerativní poruchy, hrají kromě genetických faktorů důležitou roli i faktory životního prostředí, které mohou být zprostředkovány epigenetikou (Herceg, 2007).

Epigenetiku lze definovat jako dědičné/přechodné změny fenotypů, které nelze vysvětlit změnami v sekvenci DNA. Epigenetické mechanismy poskytují další vrstvu transkripční/translační/posttranslační kontroly, která reguluje způsob exprese genů. Epigenetické změny jsou většinou výsledkem změněné metylace DNA, modifikací histonů, nekódujících RNA a interakcí proteinů (Richards, 2006; Ahuja et al., 2009).

### **ELEKTROMAGNETICKÁ POLE, EPIGENOMICKÉ PORUCHY A AUTISMUS.**

S rostoucím počtem elektronických přístrojů, které se dnes používají po celém světě, se elektromagnetická pole stala významným zdrojem znečištění životního prostředí. Centrální nervový systém je citlivý na působení EMP, která mohou měnit bioelektrickou aktivitu mozku (Tattersal et al., 2001; Sidorenko a Tasaryuk, 2002). Bylo zjištěno, že při netermálních úrovních (bez zvýšení teploty) vyvolávají EMP změny biogenních aminů, které se podílejí na neurotransmisí, jako je acetylcholin v hypotalamu (Inaba a kol., 1992; Lai a kol., 1998). JorgeMora et al. (2011) vystavili paraventriculární jádro (PVN) potkaního hypotalamu mikrovlnnému záření o frekvenci 2,45 GHz na úrovni netermální specifické absorpce (SAR) a pozorovali jeho reaktivitu prostřednictvím exprese c-Fos. PVN je regulačním centrem homeostázy (Sawchenko a Swanson, 1981) a nejdůležitějším jádrem ve vztahu ke stresu neurocircuitry (Herman a Cullinan, 1997).

Bylo zjištěno, že elektromagnetické pole mobilních telefonů (890 až 915 MHz) se SAR 0,95 W/kg je spojeno se zvýšenou produkcí volných radikálů a peroxidací lipidů v mozkové tkáni i krvi morčat (Meral et al., 2007). Zdá se, že mozek je obzvláště citlivý na vliv vysokofrekvenčních EMP (Sidorenko, 1999), která způsobují oxidační stres v mozkových buňkách, což může vést k neurodegenerativním onemocněním (Polydoro et al., 2004; Lima et al., 2005). Zhao et al. (2007) studovali profil genové exprese potkaních neuronů vystavených radiofrekvenčním elektromagnetickým polím mobilních telefonů (1800 MHz) pomocí cDNA mikroanalýzy. Mezi 1200 kandidátními geny bylo identifikováno 24 genů regulovaných směrem nahoru a 10 genů regulovaných směrem dolů. Na základě těchto studií dospěli k závěru, že vystavení rádiovým vlnám může měnit cytoskelet a funkce centrálního nervového systému aktivací signálních transdukčních drah, což vede k abnormálnímu růstu a metabolismu neuronů. Některé účinky radiofrekvenčních a silových polí, které byly pozorovány a které ovlivňují mozek

funkcí jinými badateli, zahrnují zvýšenou propustnost krevní mozkové bariéry a poškození neuronů v kůře, hipokampu a bazálních gangliích (Salford et al., 2003), poruchy paměti (Krylov et al., 1993; Lai et al., 1994, 1998) a změny v příjmu cholinu (Lai et al., 1989, 1990). Nadměrná expozice elektromagnetickým polím byla rovněž připisována narušení epigenetických vzorců i vzniku neurodegenerativních poruch (Levin, 2003; Ahuja et al., 2005).

Během raného růstu a vývoje se na něm podílejí epigenetické mechanismy, jako je metylace DNA, modifikace histonů, nekódující RNA a regulační proteiny. Během dalšího růstu a diferenciaci embrya a plodu se zapínání a vypínání specifických genů v určitých obdobích rovněž řídí epigenetickými mechanismy. Narušení epigenetických otisků v důsledku endogenních nebo exogenních faktorů může vést ke smrti nebo k chorobnému stavu. Existuje mnoho důkazů na podporu tvrzení, že EMP ovlivňují genovou expresi a proces diferenciaci prostřednictvím epigenetických mechanismů (Ahuja et al., 2005; Akan et al., 2010; Munshi et al., 2011). Toto tvrzení dále podporují následující studie. Chung et al. (2010) porovnávali strukturu genové exprese v brzlíku odebraném 3 myším vystaveným polarizovanému magnetickému poli 83,3  $\mu$ T a kontrolám; změna exprese byla více než 1,5krát vyšší u 100 předem vybraných genů v brzlíku exponovaných myší ve srovnání s kontrolami. Frahm et al. (2010) vystavili myši makrofágy působení ELF-MF (50 Hz, 0,1 mT) a pozorovali aktivaci imunitních buněk v reakci na zvýšenou produkci reaktivních forem kyslíku, která byla následně způsobena modulací úrovně exprese důležitých proteinů působících v redoxních regulačních procesech. Collard et al. (2011) aplikovali extrémně nízkofrekvenční elektrická pole na lidské epidermální buňky a provedli analýzu exprese 38500 lidských genů pomocí microarray. Mezi odchylnými geny, které autoři identifikovali, byly 4 geny se zvýšenou regulací (DKK1, TXNRD1, ATF3 a MME) a jeden se sníženou regulací (MACF1), přičemž všech 5 genů se podílelo na regulaci buněčné proliferace a diferenciaci. Bisceglia et al. (2011) vystavili lidskou linii kostních buněk (SaOS-2) nízkofrekvenčnímu elektrickému poli z přístrojů používaných při klinické terapii a pozorovali u exponovaných buněk významně zvýšenou enzymatickou aktivitu alkalické fosfatázy ve srovnání s kontrolami. Po vystavení nízkofrekvenčním elektromagnetickým polím byla pozorována zvýšená obnova kosti a autoři prokázali molekulární mechanismus tohoto zvýšení, tj. prostřednictvím zvýšené hladiny alkalické fosfatázy, která se podle dřívějších poznatků podílí na mineralizaci kosti (Anderson, 1989). Aydin a Akar (2011) vystavili nedospělé a dospělé potkany frekvenci 900 MHz po dobu 2 h/den po dobu 45 dnů a pozorovali metabolismus oxidačního stresu ve všech třech studovaných lymfoidních tkáních (slezina, brzlík a kostní dřeň). V porovnání s dospělými potkany bylo poškození zjištěné u nedospělých zvířat větší a bylo zde méně

zotavení z poškození oxidačním stresem po stanovené době zotavení studie. Vystavení elektromagnetickým polím ohrožuje epigenomickou stabilitu nervového systému, protože neurony jsou obzvláště citlivé na oxidační stres,

Přibývá důkazů, že kromě škodlivých mutací v klíčových genech by v patolo- fyziologii autismu a příbuzných neurodegenerativních poruch mohly hrát významnou roli epigenetické poruchy metylace DNA a modifikace histonů, které jsou důležité pro regulaci struktury a funkce chromatinu (Thatcher a LaSalle, 2006; Schanen, 2006; Petronis, 2010). Shulha et al. (2012) pomocí hloubkového sekvenování DNA pozorovali, že u podskupiny jedinců s autismem došlo ke ztrátě nebo nadbytku histonové značky, trimetylovaného H3K4 (H3K4me3), na stovkách lokusů v prefrontální kůře, ale ne v jiných částech mozku. Postižené lokusy byly spojeny s neregulovanou expresí transkriptů, které se podílejí na neuronální komunikaci a dalších komunikacích vyššího řádu. Vzhledem k tomu, že různí badatelé naznačují, že epigenetické poruchy zřejmě hrají důležitou roli v příčinách autismu (Migliore a Coppede, 2009; Dufour-Rainfray et al., 2011), zdá se být role nadměrné expozice elektromagnetickým polím vyzařovaným elektronickými přístroji při vzniku těchto poruch pravděpodobná.

## ZÁVĚR

Byly zvažovány různé přístupy k identifikaci náchylných lokusů nebo genů (s mutacemi) pro příčinu autismu. Pomocí různých modelů nyní vědci začali dávat do souvislosti nové molekulární mechanismy transkripční regulace s intelektuálními a kognitivními dys- funkcemi u autismu. Tyto studie zdůrazňují rostoucí uznání klíčové role epigenetické regulace při umlčování a indukci genů spojených s odlišnými genotypy a fenotypy přispívajícími k autismu. Kromě jiných faktorů prostředí mají schopnost modifikovat epigenom také elektrická a magnetická pole. Epigenetické aberace určitých lokusů, které jsou pravděpodobně vyvolány nežádoucími dávkami elektromagnetického záření z elektronických přístrojů během raného vývoje (zejména v prvním trimestru), mohou vést k autismu u určité skupiny dětí nesoucích abnormální genetické a epigenetické modifikace.

V budoucnu by bylo zajímavé vyhodnotit *in vivo* a *in vitro* epigenetické modifikace některých hlavních genů spojených s autismem, např. receptoru kyseliny gaba- amino-máselné (GABA), serotoninového transportéru (SLC6A4) a neurologinu (NLGN), v normálních buňkách po expozici EMP v různých dávkách a trvání.

## PODĚKOVÁNÍ

Autoři děkují panu Divakar, Samba a Shivani

Shivani za pomoc při práci s referencemi a Srinivasovi a Khaliqovi za sekretářskou pomoc. Jsou také vděční anonymním recenzentům za návrhy na zlepšení rukopisu.

**Zkratky:** **Střídavý** proud, stejnosměrný proud, **cdNA**, komplementární DNA, **DNA**, deoxyribonukleová kyselina, **ELF**, extrémně nízká frekvence, **EMF**, elektromagnetické pole, **FM**, frekvenční mód, **GHz**, Gega Hertz, **genotyp**, genetické složení, **Hz**, Hertz (cykly/sekundu; pojmenováno po německém vědci Henriku Hertzovi), **LMF**, nízké magnetické pole, **MF**, magnetické pole, **MHz**, Mega Hertz, **μW**, Mikro Watt; **mW**, miliwatt; **fenotyp**, výsledek interakce mezi genotypem a prostředím (konečný produkt v důsledku epigenetických modifikací genové exprese); **RFR**, radiofrekvenční záření; **RNA**, ribonukleová kyselina; **SAR**, specifická míra absorpce; **T**, Tesla (jednotka magnetického pole; pojmenována podle italského vědce); **W**, Watt (jednotka výkonu; pojmenována podle britského vědce); **W/Kg**, watt/kilogram.

## ODKAZY

- Abrahams BS, Geschwind DH (2008). Pokroky v genetice autismu: na prahu nové neurobiologie. *Nat. Rev. Genet.* 9:341-355.
- Adams JB, Holloway CE, George F, Quig D (2006). Analýza toxických kovů a esenciálních minerálů ve vlasech arizonských dětí s autismem a přidruženými onemocněními a jejich matek. *Biol. Trace Elem. Res.* 110:193-209.
- Adams JB, Romdalvik J, Ramanujam VM, Legator MS (2007). Rtuť, olovo a zinek v mléčných zubech dětí s autismem ve srovnání s kontrolními skupinami. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 70:1046-51.
- Ahuja YR, Bhargava SC, Ratnakar kS (2005). Elektrická a magnetická pole ve výzkumu kmenových buněk. *Electromagn. Biol. Med.* 24:121-124.
- Ahuja YR, Munshi AD, Jehan P (2009). Environmentální modifikace epigenetiky a její důsledky. *Proc. Andhra Pradesh Acad. Sci.* 13:87-92.
- Akan Z, Aksu B, Tulunay A, Bilsel S, Inhan-Garip A (2010). Extrémně nízkofrekvenční elektromagnetická pole ovlivňují imunitní odpověď monocytů odvozených od monocytů makrofágů na patogenům. *Bioelectromagnetics* 31:603-12.
- Anderson HC (1989). Mechanismus tvorby minerálů v kosti. *Lab. Investig.* 60:320-330.
- Aydin B, Akar A (2011). Vliv elektromagnetického pole 900 MHz na parametry oxidačního stresu v lymfoidních orgánech, polymorfonukleárních leukocytech a plazmě potkanů. *Arch. Med. Res.* 42:261-267.
- Bisceglia B, Zirpoli H, Caputo M, Chiadini F, Scaglione A, Tecce MF (2011). Indukce aktivity alkalické fosfatázy vystavením lidských buněčných linií nízkofrekvenčnímu elektrickému poli z přístrojů používaných v klinické terapii. *Bioelectromagnetics* 32:113-119.
- Chiang H, Yao GD, Fang QS, Wang KQ, Lu DZ, Zhou YK (1989). Zdravotní účinky elektromagnetických polí v životním prostředí. *J. Bioelectricity* 8:127-131.
- Chung MK, Yu WJ, Kim YB, Myung SH (2010). Absence spolupůsobení 60 Hz cirkulárně polarizovaných magnetických polí na spontánní rozvoj lymfomu u AKR myší. *Bioelectromagnetics* 31:130-139.
- Collard JF, Mertens B, Hinsenkamp M (2011). *In vitro* studie účinků elektrických polí ELF na genovou expresi v lidských epidermálních buňkách. *Bioelectromagnetics* 32:28-36.
- Costa FP, de Oliveira AC, Meirelles R, Machado MC, Zanesco T, Surjan R, Chammas MC, de Souza Rocha M, Morgan D, Cantor A, Zimmerman J, Brezovich I, Kuster N, Barbault A, Pasche B (2011). Léčba pokročilého hepatocelulárního karcinomu s velmi nízkými hladinami

- amplitudově modulovaných elektromagnetických polí. Br. J. Cancer 105:640-648.
- Currenti SA (2010). Pochopení a určení etiologie autismu. Cell Mol. Neurobiol. 30:161-71.
- Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S, Guilloteau D, Chalon S, Andres CR (2011). Fetální expozice teratogenům: Důkazy o přítomnosti genů, které se podílejí na vzniku autismu. Neurosci. Biobehav. Rev. 35:1254-1265.
- Fambonne E (2003). Epidemiologické průzkumy autismu a dalších pervazivních vývojových poruch: aktualizace. J. Autism Dev. Disorder 33:365-382.
- Fatima W, Banu H, Ahuja YR (2006). Autismus: Přehled. Proc. Andhra Pradesh Acad. Sci. 10: 215-221.
- Frahm J, Mattsson MO, Simkó M (2010). Vystavení magnetickým polím ELF moduluje expresi proteinů souvisejících s redoxem v myších makrofázích. Toxicol. Lett. 192: 330-336.
- Gan JC, Glazer PA (2006). Elektrostimulační terapie u spinálních fúzí: současné koncepty. Eur. Spine. J. 15:1301-1311.
- Gao KD, Yu YL, Qi DY, Zhou JW, Lu Y (2004). Analýza léčebného účinku pulzních elektromagnetických polí na bolest při primární osteoporóze. Chin. J. Phys. Med. Rehabil. 26: 669-670.
- Graham JH, Fletcher D, Tigue J, McDonald M (2000). Růst a vývojová stabilita *Drosophila melanogaster* v nízkofrekvenčních magnetických polích. Bioelectromagnetics 21:465-472.
- Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N (2011). Genetická dědičnost a sdílené faktory prostředí u dvojčat s autismem. Arch. Gen. Psychiatry 68:1095-1102.
- Herbert MR, Russo JP, Yang S, Roohi J, Blaxill M, Kahler SG, Cremer L, Hatchwell E (2006). Autismus a environmentální genomika. Neurotoxicology 27:671-684.
- Herceg Z (2007). Epigenetika a rakovina: k hodnocení vlivu environmentálních a dietních faktorů. Mutagenesis 22:91-103.
- Herman JP, Cullinan WE (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis (Neuroobvody stresu: centrální řízení hypotalamo-hypofyzárně-adrenokortikální osy). Trends Neurosci. 20:78-84.
- IARC (2002). Neionizující záření, část 1: statická a extrémně nízkofrekvenční (ELF) elektrická a magnetická pole. Monografie IARC Hodnocení karcinogenních rizik pro člověka, svazek 49. Mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny, Lyon, Francie.
- Inaba R, Shishido K, Okada A, Moroji T (1992). Účinky celotělové expozice mikrovlnami na obsah biogenních aminů v mozku potkanů. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 65:124-128.
- JorgeMora T, Misa-Agustiño MJ, Rodríguez-González JA, Jorge-Barreiro FJ, Ares- Pena FJ, López-Martín E (2011). Účinky jednorázové a opakované expozice radiofrekvenčnímu poli 2,45 GHz na expresi proteinu c- Fos v paraventriculárním jádru hypotalamu potkana. Neurochem. Res. 36:2322-2332.
- Juutilainen J, Höytö A, Kumlin T, Naarala J (2011). Přehled možných biologických účinků radiofrekvenčních polí v závislosti na modulaci. Bioelectromagnetics 32:511-534.
- Kane RC (2004). Možná souvislost mezi fetální/neonatální expozicí radiofrekvenčnímu elektromagnetickému záření a zvýšeným výskytem poruch autistického spektra (ASD). Med. Hypotheses 62:195-197.
- Krylov IN, Iasnetsov VV, Dukhanin AS, Pal'tsev IUP (1993). Farmakologická korekce poruch učení a paměti vyvolaných působením vysokofrekvenčního elektromagnetického záření. Biull. Eksp. Biol. Med. 115:260-262.
- Lai H, Carino MA, Horita A, Guy AW (1989). Nízkourovňové mikrovlnné záření a centrální cholinergní systémy. Pharmacol. Biochem. Behavior. 33:131-138.
- Lai H, Carino MA, Horita A, Guy AW (1990). Antagonista faktoru uvolňujícího kortikotropin blokuje mikrovlnami vyvolané snížení vysokoafinitního vychytávání cholinu v mozku potkanů. Brain Res. Bull. 25:609-612.
- Lai H, Carino MA, Ushijima I (1998). Akutní expozice magnetickému poli o frekvenci 60 Hz ovlivňuje výkonnost potkanů ve vodním labyrintu. Bioelectromagnetics 19:117-122.
- Lai H, Horita A, Guy AW (1994). Mikrovlnné záření ovlivňuje výkonnost v radiálním ramenním bludišti u potkanů. Bioelectromagnetics 15:95-104.
- Lai H, Singh NP (1997). Melatonin a sloučenina se spinovou pastí blokuje radiofrekvenční elektromagnetické záření indukované zlomy



- v mozkových buňkách potkanů. *Bioelectromagnetics* 18:446-54.
- Lakshmi Priya MD, Geetha A (2011). Hladina stopových prvků (mědi, zinku, hořčíku a selenu) a toxických prvků (olova a rtuti) ve vlasech a nehtech dětí s autismem. *Biol. Trace Elem. Res.* 142:148-58.
- Levin M (2003). Bioelektromagnetika v morfogenezi. *Bioelectromagnetics* 24:295-315.
- Lima MN, Polydoro M, Laranja DC, Bonatto F, Bromberg E, Moreira JC, Dal-Pizzol F, Schröder N (2005). Porucha paměti rozpoznávání a oxidační stres mozku vyvolaný postnatálním podáváním železa. *Eur. J. Neurosci.* 21:2521-2528.
- Maes A, Verschaeve L (2012). Může cytogenetika vysvětlit možnou souvislost mezi expozicí extrémně nízkofrekvenčním magnetickým polím a Alzheimerovou chorobou? *J. Appl. Toxicol.* 32:81-87.
- Meral I, Mert N, Deger Y, Yoruk I, Yetkin A, Keskin S (2007). Vliv 900MHz elektromagnetického pole vyzařovaného mobilním telefonem na oxidační stres v mozku a hladiny některých vitaminů u morčat. *Brain Res.* 1169:120-124.
- Migliore L, Coppede F (2009). Genetika, faktory prostředí a nová role epigenetiky v neurodegenerativních onemocněních. *Mutat. Res.* 667:82-97.
- Munshi A, Krupanidhi S, Ahuja YR (2011). Epigenome: genomic response to environmental eccentricities (Epigenom: genomická odpověď na excentricitu prostředí). In: Barh D, Zambare V, Raja R (Eds), *OMICS: Applications in Biomedical, Agricultural and Environmental Sciences*. CRC Press, Taylor & Francis group.
- Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, Mandell DS, Miller LA, Pinto-Martin J, Reaven J, Reynolds AM, Rice CE, Schendel D, Windham GC (2007). Epidemiologie poruch autistického spektra. *Ann. Rev. Public health.* 28:235-258.
- Petronis A (2010). Epigenetika jako jednotící princip v etiologii komplexních znaků a nemocí. *Nature* 465:721-727.
- Phillips JL, Ivaschuk O, Ishida-Jones T, Jones RA, Campbell-Beachler M, Haggren W (1998). Poškození DNA u Molt-4 T-lymfoblastoidních buněk vystavených radiofrekvenčním polím mobilních telefonů in vitro. *Bioelectrochem. Bioenerg.* 45:103-110.
- Ploeger A, Raijmakers ME, van der Maas HL, Galis F (2010). Souvislost mezi autismem a chybami v rané embryogenezi: jaký je příčinný mechanismus? *Biol. Psychiatry* 67:602-7.
- Polydoro M, Schröder N, Lima MN, Caldana F, Laranja DC, Bromberg E, Roesler R, Quevedo J, Moreira JC, Dal-Pizzol F (2004). Oxidační stres vyvolaný haloperidolem a klozapinem v mozku potkanů. *Pharmacol. Biochem. Behavior.* 78:751-756.
- Ramachandran VS, Oberman LM (2006). Rozbitá zrcadla: teorie autismu. *Sci. Am.* 295:62-69.
- Ravera S, Falugi C, Calzia D, Pepe IM, Panfoli I, Morelli A (2006). První buněčné cykly mořského ježka *Paracentrotus lividus* jsou dramaticky narušeny působením extrémně nízkofrekvenčního elektromagnetického pole. *Biol. Reprod.* 75:948-953.
- Richards EJ (2006). Dědičná epigenetická variabilita--revisiting soft inheritance. *Nat. Rev. Genet.* 7:395-401.
- Salford LG, Brun AE, Eherhardt JL, Malmgren L, Persson BR (2003). Poškození nervových buněk v mozku savců po vystavení mikrovlnám z mobilních telefonů GSM. *Environ. Health. Perspect.* 111: 881-893.
- Sarimov R, Alipov ED, Belyaev IY (2011). Padesátihertzová magnetická pole individuálně ovlivňují konformaci chromatinu v lidských lymfocytech: závislost na amplitudě, teplotě a počátečním stavu chromatinu. *Bioelectromagnetics* 32:570-579.
- Saunders RD, McCaig CD (2005). Vývojové účinky fyziologicky slabých elektrických polí a tepla: přehled. *Bioelectromagnetics. Suppl.* 7:S127-32.
- Sawchenko PE, Swanson LW (1981). Centrální noradrenergní dráhy pro integraci hypotalamických neuroendokrinních a autonomních reakcí. *Science* 214:685-687.
- Schanen NC (2006). Epigenetika poruch autistického spektra. *Hum. Mol. Genet.* 15(2):R138-50.
- Shulha HP, Cheung I, Whittle C, Wang J, Virgil D, Lin CL, Guo Y, Lessard A, Akbarian S, Weng Z (2012). Epigenetické podpisy autismu: krajiny trimetylovaných H3K4 v prefrontálních neuronech. *Arch. Gen. Psychiatry* 69:314-324.
- Sidorenko AV (1999). Analýza bioelektrické aktivity mozku zvířat ovlivněné mikrovlnami nebo zavedením strychninu. *Bioelektrochemie. Bioenerg.* 48:223-226.

- Sidorenko AV, Tasaryuk VV (2002). Vliv elektromagnetického záření v milimetrovém rozsahu na bioelektrickou aktivitu mozku. *Radiat. Biol. Radioecol.* 42:546-550.
- Strauch B, Patel MK, Rosen DJ, Mahadevia S, Brindzei N, Pilla AA (2006). Terapie pulzním magnetickým polem zvyšuje pevnost v tahu na modelu opravy Achillovy šlachy u potkanů. *J. Hand Surg. Am.* 31:1131-1135.
- Tattersall JE, Scott IR, Wood SJ, Nettell JJ, Bevir MK, Wang Z, Somasiri NP, Chen X (2001). Účinky radiofrekvenčních elektromagnetických polí nízké intenzity na elektrickou aktivitu v hipokampálních řezech potkanů. *Brain Res.* 904:43-53.
- Thatcher KN, LaSalle JM (2006). Dynamické změny ve vzorcích lokalizace acetylace lysinu 9 histonu H3 během zrání neuronů vyžadují MeCP2. *Epigenetics* 1:24-31.
- Thornton IM (2006). Mimo čas: možná souvislost mezi zrcadlovými neurony, autismem a elektromagnetickým zářením. *Med. Hypotheses* 67:378-382.
- Todorović D, Mirčić D, Ilijin L, Mrdaković M, Vlahović M, Prolić Z, Mataruga VP (2012). Vliv magnetického pole na antioxidační obranu a vlastnosti související s kondicí *Baculum extrudentatum* (insecta, phasmatodea). *Bioelectromagnetics* 33:265-273.
- Toro R, Konyukh M, Delorme R, Leblond C, Chaste P, Fauchereau F, Coleman M, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T (2010). Klíčová role dávkování genů a synaptické homeostázy u poruch autistického spektra. *Trends Genet.* 26:363-372.
- Vavken P, Arrich F, Schuhfried O, Dorotka R (2009). Účinnost pulzního elektromagnetického záření terénní terapie při léčbě osteoartrózy kolenního kloubu: metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií. *J. Rehabil. Med.* 41:406-411.
- Voineagu I, Wang X, Johnston P, Lowe JK, Tian Y, Horvath S, Mill J, Cantor RM, Blencowe BJ, Geschwind DH (2011). Transkriptomická analýza mozku autistů odhaluje konvergentní molekulární patologii. *Nature* 474:380-384.
- Walker JL, Kryscio R, Smith J, Pilla A, Siskin BF (2007). Léčba poranění nervu drcením elektromagnetickým polem na modelu potkana: vliv konfigurace signálu na funkční zotavení. *Bioelectromagnetics* 28:256-263.
- Veenstra-Vanderweele J, Christian SL, Cook EH Jr (2004). Autismus jako paradigmatická komplexní genetická porucha. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 5:379-405.
- Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor DA, Ben Itzhak E, Artzi M, Tarrasch R, Eksteine PM, Hendler T, Ben Bashat D (2011). Abnormální integrita bílé hmoty u malých dětí s autismem. *Hum. Brain Mapp.* 32:534-543.
- Wertheimer N, Leeper E (1979). Konfigurace elektrických rozvodů a rakovina u dětí. *Am. J. Epidemiol.* 109:273-284.
- Světová zdravotnická organizace (2007). Extrémně nízká pole. Ženeva, WHO.
- Zhao R, Zhang S, Xu Z, Ju L, Lu D, Yao G (2007) Studium profilu genové exprese potkaního neuronu vystaveného radiofrekvenčnímu elektromagnetickému poli 1800 MHz pomocí cDNA mikroanalýzy. *Toxicology* 235:167-175.
- Zikopoulos B, Barbas H (2010). Změny v prefrontálních axonech mohou narušit síť u autismu. *J. Neurosci.* 30:14595-4609.
- Zimmerman JW, Pennison MJ, Brezovich I, Yi N, Yang CT, Ramaker R, Absher D, Myers RM, Kuster N, Costa FP, Barbault A, Pasche B (2012) Proliferace rakovinných buněk je inhibována specifickými modulačními frekvencemi. *Br. J. Cancer* 106:307-313.