

# تقييم التنوع الميكروبي في أمعاء الأطفال السعوديين المصابين بالتوحد

اعداد

أمانى ساعد الحارثي

إشراف

أ.د. احمد بهي الدين

د. نجلاء علي البرعي

## المستخلص

اضطراب طيف التوحد (ASD) هو اضطراب نمو عصبي معقد يتم وصفه بانخفاض أو ومحدودية التفاعلات الاجتماعية ، قلة الاهتمام والأنشطة ، و كذلك السلوك المتكرر ، لم يتم تحديد الآليات الجزيئية الأساسية المؤيدة للإصابة بطيف التوحد. لكن ، مؤخرا ربطت العديد من الدراسات الحديثة التغيرات في التركيب الميكروبي للأمعاء مع زيادة معدلات الإصابة بالتوحد وسلطت الضوء على دور تغيير تكوين ميكروبات الأمعاء في الفيزيولوجيا المرضية لاضطراب التوحد. يمكن لميكروبات الأمعاء أن تعدل وظائف الدماغ وسلوكه عبر المحور البكتيري - المعوي -الدماغي. وبالتالي ، في الدراسة الحالية، كنا نهدف إلى تحديد التغيرات النظامية في ميكروبات الأمعاء المرتبط بالتوحد. لذلك قارنا تكوين ميكروبات الأمعاء بين الأطفال المصابون بالتوحد بالأفراد الطبيعيين في المملكة العربية السعودية وذلك بقراءة التسلسل الجيني لجين 16s rRNA البكتيري لإحدى عشر طفلاً سليماً و اثنا عشر طفلاً مصاباً بالتوحد. من ثم، أوضحت النتائج أن التنوع في ميكروبات الأمعاء انخفض في مرضى التوحد مقارنة بالأطفال الأصحاء بالإضافة إلى ذلك ، بالمقارنة مع الأطفال غير المصابين بالتوحد، أظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في البكتيريا المنتجة لحمض butyric acid لدى أطفال التوحد. والجدير بالذكر أن وجود الميكروبات المنتجة لحمض butyric acid تشير إلى صحة الجهاز الهضمي . علاوة على ذلك، في هذه الدراسة بالمقارنة مع الأطفال غير المصابين بالتوحد، أظهرت النتائج ارتفاعاً ملحوظاً في عدد من البكتيريا المسببة للأمراض مثل *Escherichia-Shigella, Clostridium sensu stricto 1, and Clostridium\_bolteae* لدى أطفال التوحد. من ناحية أخرى ، وجدت هذه الدراسة انخفاضاً في مستوى بكتيريا *Bifidobacterium spp* لدى أطفال التوحد مقارنة مع الأطفال الأصحاء. كذلك ، أظهر تحليل PICRUSt بعض الاختلافات في الانزيمات التي تلعب دوراً هاماً في عمليات الأيض بين المجموعتين. مقارنة بمجموعة الأطفال غير المصابين ، أظهر أطفال التوحد زيادة في معدلات الجينات المسؤولة عن هدم البيورين والبيريميدين وكذلك الجينات التي تلعب دوراً في إنتاج بعض الناقلات العصبية. في السياق ، أظهر مرضى التوحد انخفاضاً في الجينات المسؤولة في إنتاج التريوفان وكذلك الجينات المسؤولة عن إنتاج الطاقة في الميتوكوندريا. هنا ، اقترحنا منظوراً

جديدًا لتفاعل بكتيريا الأمعاء والميتوكوندريا كقناة اتصال من القناة الهضمية إلى الدماغ ، والتي يمكن أن تساعد في تطوير مفهوم تنظيم المحور البكتيري - المعوي - الدماغ. لذلك ، فإن تعديل بكتيريا الأمعاء يمكن أن يمهد الطريق لاكتشاف علاج للتوحد.

**الكلمات المفتاحية:** اضطراب طيف التوحد ، التوحد ، ميكروبات الأمعاء ، الأيض البكتيري ، المحور البكتيري - المعوي -  
الدماغي.

# **EVALUATING GUT MICROBIOTA DIVERSITY IN SAUDI AUTISTIC CHILDREN**

**By**

**Amani Saed Alharthi**

**Supervised By**

**Prof. Dr. Ahmed Bahieldin Mohamed**

**Dr. Najla Ali Alburae**

## **Abstract**

Autism spectrum disorder (ASD) is a complicated neurodevelopmental illness described by decreased verbal and social interactions, limited interest and activities, and repetitive behaviors, with poorly understood underlying molecular mechanisms. However, several recent findings have linked changes in gut bacterial composition with the increased risk of ASD and highlighted the role of altering gut microbiota composition in the pathophysiology of autism disorder. Microbiota in the gut can effect brain function and performance throughout the microbiota-gut-brain axis. Therefore, the objective of the current analysis was to identify systemic alterations in the gut microbiome linked to autism. We recruited 11 non autistic children and 12 autistic children. We compared gut microbial community between ASD and neurotypical individuals in Saudi Arabia by sequencing the bacterial 16S rRNA gene. Results revealed that ASD patients had decreased in the  $\alpha$ -diversity and marked alteration in gut microbiota composition compared to the neurotypical group. In this study, the butyrogenic gut microbiota strains were significantly lower in the gut microbiota of ASD patients compared to the control group. Notably, the presence of gut butyrogenic microbiota indicates good gastrointestinal (GI) health. We discovered that the ASD group had higher relative abundances of pathogenic bacteria such as, *Escherichia-Shigella*, *Clostridium sensu stricto 1*, and *Clostridium\_bolteae*. On the other hand, *Bifidobacterium spp.* were less abundant in the ASD group than in the control group. PICRUSt analysis demonstrated some differential metabolites between the two groups. In compared to the control

group, ASD individuals displayed enrichment in the purine and pyrimidine salvage genes and genes participating in the metabolism of neurotransmitter amino acids. In context, ASD patients showed a decline in the genes implicated in tryptophan metabolism and mitochondrial metabolism. Here, we suggested a new viewpoint of gut microbiota-mitochondria communication as a linking channel from the gut to the brain, which might assist in understanding the theory of gut-brain axis regulation. Therefore, modulating gut microbiota can pave the route for a new therapeutic approach to treating ASD.

**Keywords:** autism spectrum disorders ; ASD, intestinal microbiome ; microbiota-gut-brain axis; bacterial metabolism.