

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder inexplicably biased towards males. Although prenatal exposure to bisphenol A (BPA) has recently been associated with the ASD risk, whether BPA dysregulates ASD-related genes in the developing brain remains unclear. In this study, transcriptome profiling by RNA-seq analysis of hippocampi isolated from neonatal pups prenatally exposed to BPA was conducted and revealed a list of differentially expressed genes (DEGs) associated with ASD. Among the DEGs, several ASD candidate genes, including *Auts2* and *Foxp2*, were dysregulated and showed sex differences in response to BPA exposure. The interactome and pathway analyses of DEGs using Ingenuity Pathway Analysis software revealed significant associations between the DEGs in males and neurological functions/disorders associated with ASD. Moreover, the reanalysis of transcriptome profiling data from previously published BPA studies consistently showed that BPA-responsive genes were significantly associated with ASD-related genes. The findings from this study indicate that prenatal BPA exposure alters the expression of ASD-linked genes in the hippocampus and suggest that maternal BPA exposure may increase ASD susceptibility by dysregulating genes associated with neurological functions known to be negatively impacted in ASD, which deserves further investigations.

Keywords : autism spectrum disorder, bisphenol A, endocrine-disrupting compound, transcriptome, interactome

บทคัดย่อ

โรคออทิซึมสเปกตรัม (Autism Spectrum Disorder, ASD) คือ โรคทางพัฒนาการระบบประสาทที่พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงโดยไม่ทราบสาเหตุ แม้ว่าในปัจจุบันการได้รับบิสฟีนอลเอขณะตั้งครรภ์มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคออทิซึมสเปกตรัม การที่บิสฟีนอลเอทำให้ยีนที่เกี่ยวข้องกับโรคออทิซึมสเปกตรัมแสดงออกผิดปกติไปในสมองที่กำลังพัฒนายังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในการศึกษาครั้งนี้ สมองส่วนฮิปโปแคมปัสที่แยกได้จากลูกหนูที่แม่ได้รับบิสฟีนอลเอขณะตั้งครรภ์นำมาวิเคราะห์ทางทรานสคริปโตมด้วยเทคนิค RNA-seq พบว่ามียีนที่เกี่ยวข้องกับโรคออทิซึมสเปกตรัมมีการแสดงออกผิดปกติ ในกลุ่มยีนที่มีการแสดงออกผิดปกติ ยีนที่เคยมีการรายงานว่ามีความผิดปกติในโรคออทิซึมสเปกตรัม ได้แก่ ยีน *Autx2* ยีน *Foxp2* มีการแสดงออกผิดปกติและแสดงความแตกต่างระหว่างเพศจากการได้รับบิสฟีนอลเอ การเชิงวิเคราะห์อินเทอร์แอคโตมและบทบาทหน้าที่ทางชีวภาพของยีนที่แสดงออกผิดปกติโดยใช้โปรแกรม Ingenuity Pathway Analysis (IPA) แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างยีนที่มีการแสดงออกผิดปกติในเพศชายและหน้าที่ทางระบบประสาทที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคออทิซึมสเปกตรัมอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นการนำข้อมูลทางทรานสคริปโตมจากการศึกษาของบิสฟีนอลเอที่ได้ตีพิมพ์ไปแล้วมาวิเคราะห์อีกครั้ง มีผลที่สอดคล้องกันโดยพบว่า ยีนที่มีการแสดงออกผิดปกติจากการได้รับบิสฟีนอลเอมีความสัมพันธ์กับยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคออทิซึมสเปกตรัมอย่างมีนัยสำคัญ การค้นพบในการศึกษาครั้งนี้บ่งชี้ให้เห็นว่าการได้รับบิสฟีนอลเอขณะตั้งครรภ์ทำให้การแสดงออกของยีนที่มีความเกี่ยวข้องกับโรคออทิซึมสเปกตรัมในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสมีความเปลี่ยนแปลงไปและแสดงให้เห็นว่าการที่แม่ได้รับบิสฟีนอลเออาจจะทำให้เพิ่มการเกิดโรคออทิซึมสเปกตรัมโดยการทำให้ยีนที่มีความสัมพันธ์กับหน้าที่ทางระบบประสาทที่มีการรายงานว่ามี ความผิดปกติในโรคออทิซึมสเปกตรัมมีการแสดงออกผิดปกติซึ่งจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

คำสำคัญ : โรคออทิซึมสเปกตรัม, บิสฟีนอลเอ, สารรบกวนระบบต่อมไร้ท่อ, ทรานสคริปโตม, อินเทอร์แอคโตม