中国科学: 生命科学 2024 年 第 54 卷 第 11 期: 2051 ~ 2067
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 中南大学湘雅医学办学110周年专辑

孤独症谱系障碍的遗传病因和神经生物学机制

张竞[1,2†], 贾相斌[1,2†], 夏昆[1,2,3,4,5], 郭辉[1,2,4,5*], 李家大[1,2,4,5*]

1. 中南大学医学遗传学研究中心, 长沙 410078;
2. 中南大学生命科学学院, 长沙 410013;
3. 中南大学儿科罕见病教育部重点实验室, 长沙 410199;
4. 中南大学人类重大疾病动物模型研究湖南省重点实验室, 长沙 410078;
5. 中南大学医学遗传学湖南省重点实验室, 长沙 410078
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: guohui@sklmg.edu.cn; lijiada@sklmg.edu.cn

收稿日期: 2024-04-09; 接受日期: 2024-07-24; 网络版发表日期: 2024-09-13
国家自然科学基金(批准号: 32371218)、湖南省自然科学基金(批准号: 2024JJ6552, 2024JJ6545)和中国博士后科学基金(批准号: 2023M733969)资助

摘要 孤独症谱系障碍是一种常见的严重影响儿童健康的神经发育障碍疾病, 主要表现为社交障碍及重复刻板行为, 尚无有效治疗手段, 给社会和家庭带来沉重负担. 因此, 研究孤独症病因学、探索防治新方法具有重要理论和实践意义. 孤独症病因复杂, 遗传和环境因素均参与其中. 对孤独症风险基因功能的系统研究, 发现了潜在的神经生物学病理机制和共同信号通路. 基因-环境交互作用在孤独症病因学中的重要作用也被逐步揭示, 将为孤独症研究提供一个全新切入点. 此外, 动物模型的运用推动了孤独症病因学研究、药物开发等领域迅速发展, 开发新的动物模型十分必要. 对孤独症发病机制的深入认识将促进生物标记物或治疗靶点的发现, 为孤独症"早诊断、早预警、早干预"提供理论基础和必要支持.

关键词 孤独症谱系障碍, 遗传病因, 神经环路, 分子通路, 动物模型

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD, 俗称自闭症, 以下称孤独症), 是一种严重影响儿童健康的神经发育障碍性疾病. 《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-5)将之前定义为广泛性发育障碍的阿斯伯格综合征、儿童瓦解性精神障碍和待分类的广泛性发育障碍等, 统称为一个宽泛的孤独症谱系障碍. 孤独症的核心症状为社会交流和互动缺陷, 以及有限的和(或)重复的行为与思维模式、兴趣或活动[1]. 除上述两大核心症状外, 孤独症患者通常伴发其他发育障碍和精神症状, 如语言和运动障碍、智力障碍、焦虑、多动、睡眠异常和癫痫等. 目前, 孤独症的全球发病率约为1%, 且在不断上升[2]. 流行病学调查显示, 孤独症患者中男孩发病率约为女孩的3~4倍[3]. 孤独症致残率高, 无法治愈, 仅能通过早期干预缓解症状, 给整个社会和家庭造成了严重的负担. 鉴定孤独症的病因, 是实现"早诊断、早预警、早干预"的关键. 既往研究表明,

引用格式: 张竞, 贾相斌, 夏昆, 等. 孤独症谱系障碍的遗传病因和神经生物学机制. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2051–2067
Zhang J, Jia X B, Xia K, et al. Genetic etiology and neurobiological mechanisms of autism spectrum disorders (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2051–2067, doi: 10.1360/SSV-2024-0105

© 2024 《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

遗传因素和环境因素均参与了孤独症的发生[4]. 2021年, *Science*发表的125个科学问题中, 就包括孤独症的病因(SCIENCE, 2021-04-11, 125 questions: Exploration and discovery, In honor of Shanghai Jiao Tong University's 125th Anniversary). 因此, 孤独症的病因这一问题是人类面临的重大挑战, 也是脑科学研究的前沿. 近年来, 研究人员通过系统研究孤独症风险基因的功能, 发现孤独症潜在的病理机制主要包括早期神经发生、神经元发育和神经环路建立等过程的异常[5~7]. 本文现对孤独症的遗传病因和神经生物学机制的研究进展进行综述.

1 孤独症的遗传病因学研究进展

孤独症的病因复杂, 包括遗传、表观遗传和环境因素等多方面的风险因素, 但流行病学研究表明, 遗传因素是最主要的孤独症致病因素[8,9]. 双生子研究显示, 孤独症的遗传度约为80%[10,11]. 因此, 探索孤独症的遗传易感因素将为孤独症的早期干预提供重要的科学依据.

随着基因组测序技术的发展, 许多与孤独症发病风险相关的候选位点被发现, 包括罕见和常见的变异[12,13], 致力于孤独症研究的数据库SFARI(Simons Foundation Autism Research Initiative)最新收录的数据显示, 已有1176个孤独症风险基因, 其中高可信风险基因达到412个, 包括*SHANK3*, *CHD8*, *POGZ*和*CSDE1*等(SFARI database)(图1)[14]. 孤独症具有很高的遗传异质性, 在某些患者中, 一个完全外显的罕见变异就足以引起孤独症; 但在另一些患者中, 许多低风险常见变异的累积才可能致病[15,16]. 在已鉴定的风险变异中, 罕见变异对个体发病的贡献度较高, 而单个常见变异的贡献度相对较小[17]. 在携带有害变异的孤独症患者中, 常见变异的负担介于非携带有害变异的孤独症患者和对照组之间, 这表明罕见和常见变异有可能共同作用参与孤独症的发生. 未来, 探索罕见和常见变异涉及的共同分子机制将为孤独症的诊断和治疗提供新的策略.

1.1 基因组罕见变异与孤独症

流行病学研究为孤独症遗传度提供了重要信息. 1977年, Folstein和Rutter[18]对孤独症开展了第一项双生子研究, 结果发现同卵双胞胎共患孤独症的比例显著高于异卵双胞胎. 家庭聚集性研究还表明, 与患孤独症同胞或父母的基因组同源性越高, 患孤独症的概

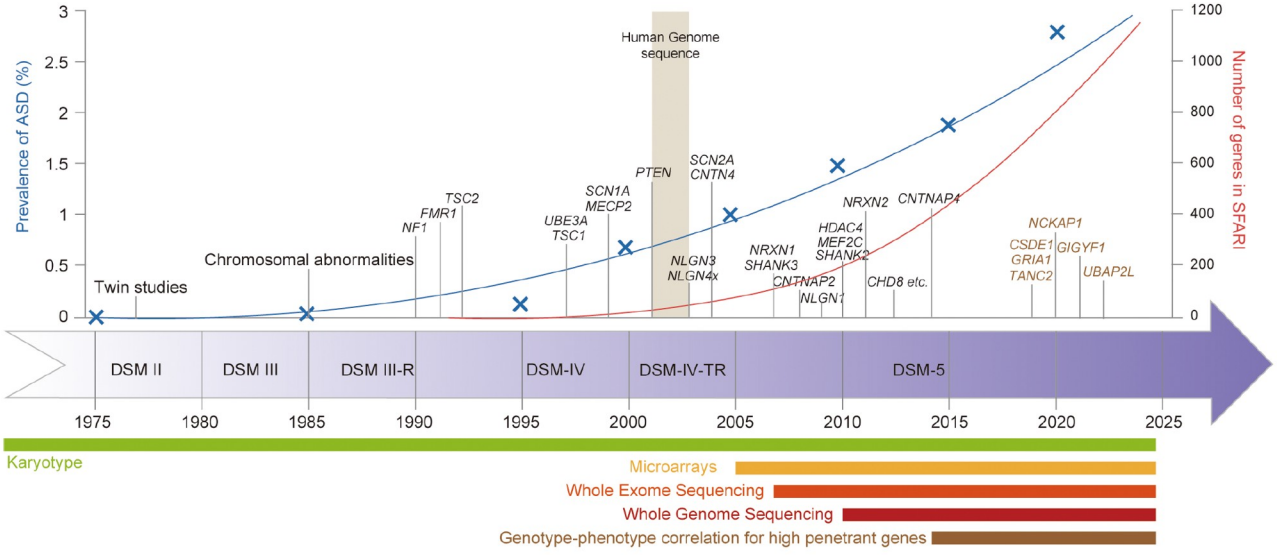


图 1 孤独症风险基因发现的历史进程, 图片修改自文献[14](开放获取). 横坐标为时间及其所对应的《精神障碍诊断与统计手册》编号和测序技术的进步, 左纵坐标代表孤独症的发病率(数据来自Center for Disease Control and Prevention), 右纵坐标代表SFARI数据库中所收录的孤独症风险基因(数据来自SFARI database)

Figure 1 The history of the genetics of autism. Adapted from ref. [14] (Open Access). The horizontal axis represents time, the different versions of the *Diagnostic Statistical Manual*, and the advances in genetics technology. The left vertical axis represents the prevalence of ASD (data taken from the Center for Disease Control and Prevention). The right vertical axis represents the ASD risk genes included in the SFARI database

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

率就越高[19].

据估计，约10%~20%的孤独症患者携带高风险突变(如罕见有害突变和错义突变等)[20,21]. 21世纪前后，*MECP2*，*FMR1*和*TSC1*/*2*等第一批导致综合征型孤独症的致病基因被鉴定[14]. 自从Zoghbi团队[22]在1999年发现*MECP2*是孤独症风险基因以来，人们对该基因的结构、功能及其在神经发育中的作用进行了大量研究, 在孤独症的病因学研究方面取得了显著进展. 随着测序技术的发展，基于高通量大队列的测序研究发现了大量的孤独症高风险基因. 研究人员发现3.6%~8.8%的孤独症患者携带新发致病突变，与其未患病的同胞相比，患者的有害突变增加了2倍[23]. 值得关注的是，父源染色体上发生新发突变的概率为母源染色体的3倍，而且新发突变出现概率随着年龄增长而增加[24].

2006年，Jacquemont等人[25]发表了第一篇关于染色体拷贝数变异与孤独症发病风险关系的研究论文; 自此以后，新发或罕见的拷贝数变异在孤独症病因学研究中引起广泛关注. 约5%~15%的孤独症患者携带新发或罕见的拷贝数变异[26,27]. 绝大多数的拷贝数变异为患者个体所独有，但也存在一些高频率的拷贝数变异. 例如，染色体7q11，15q11.2-13.3和16p11.2区间的拷贝数变异被发现与孤独症发病风险高度相关[28~30]. 拷贝数的缺失或重复都可能增加孤独症的风险，这说明基因剂量效应在孤独症发病中的重要作用[31]. 规模更大的队列研究对于孤独症的遗传病因鉴定是至关重要的(表1)[32~35], Fu等人[36]在2022年通过对包含63237例患者及对照的大规模队列外显子测序数据进行罕见变异(截短突变，错义突变和拷贝数变异)的分析，发现了72个高可信的风险基因(FDR≤0.001)，包括*SCN2A*，*ADNP*和*GIGYF1*等，进一步通过基因功能富集分析，研究人员发现孤独症风险基因功能主要与成熟神经元相关且与精神分裂症风险基因存在高度重合，这一结果提示这些神经精神疾病可能存在共性的病理机制. 全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)可以帮助人们更加全面地理解孤独症的遗传病因，2022年Trost等人[37]通过对MSSNG的11312例样本(5100例患者和6212例未患病对照)的WGS分析鉴定出134个孤独症风险基因, 包括*MED13*, *TANC2*和*ATP2B2*等，对这134个风险基因的GO富集分析显示其显著富集在突触信号传递、染色质重塑、转录调控和翻译调控等过程. 研究人员可以通过WGS数据对序列大片段插入和倒置等进行深度分析，在该研究中，Trost等人[37]发现*SYNGAP1*中存在71 bp线粒体DNA序列的插入所导致的新发移码突变以及13472 bp的大片段倒置(该片段影响了*SCN2A*基因).

1.2　基因组常见变异与孤独症

与人类参考基因组序列相比，一个个体平均携带300万个遗传变异. 95%以上的变异属于常见变异(即在5%以上的人群中出现)[38]. 尽管单个常见变异对疾病风险的贡献较小，但目前认为常见变异在总体上对孤独症的遗传度有较大的贡献[39]. 常见变异对孤独症遗传度的贡献估计在17%~60%[40]. 大队列的病例-对照全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)表明，常见的遗传变异可能以多基因模式参与影响个体患孤独症的总体风险和临床表型[41]. 但与孤独症密切相关的单个常见变异仍然知之甚少. 2014年，中南大学夏昆团队[42]利用其所建立的中国人群孤独症遗传资源样本库和三个欧洲人群队列进行meta分

表 1　孤独症风险基因鉴定的大规模队列研究

Table 1　Large-scale studies on ASD risk gene identification

病例	对照	研究方法	风险基因	功能富集	参考文献	年份
3871	9937	全外显子组测序	107	染色质重塑等	[32]	2014
1902	5706	全基因组测序	46 (启动子区域)	–	[33]	2018
18381	27969	全基因组关联分析	5 (常见变异)	神经元功能等	[43]	2019
11986	23598	全外显子组测序	102	基因表达调控等	[34]	2020
42067	–	Meta分析等	60	神经递质传递等	[35]	2022
20627	42611	全外显子组测序	72	成熟神经元的功能等	[36]	2022
5100	6212	全基因组测序	134	突触信号传递等	[37]	2022

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

析, 确定了3个与孤独症发病风险显著相关的常见单核苷酸变异(rs936938, rs6537835和rs1877455)以及相关单倍型, 其中包括*CSDE1*和*TRIM33*等, 这一成果为当时的孤独症遗传病因学研究提供了新的见解. 2019年, 研究人员通过对18381例孤独症患者和27969例对照的GWAS研究首次发现了几个严格意义上达到全基因组显著关联的常见风险变异位点, 这些位点位于*XRN2*, *KCNN2*, *WNT3*和*SOX7*等基因上[43]. 进一步, Matoba等人[44]通过对Grove等人的数据以及来自SPARK数据库的6222例病例-对照分析, 确定了另外一个新的常见变异风险位点rs7001340, 该位点可能通过影响*DDH2*的功能参与孤独症的发生.

1.3 孤独症个体水平的遗传模式

目前已经发现大量的孤独症风险基因及相关变异, 阐明这些变异的遗传机制对孤独症的早期风险预测和临床分子诊断具有重要意义. 目前, 孤独症的遗传机制主要有两种, 即"主效基因遗传模式"和"多基因遗传模式"[45]. 主效基因遗传模式又分为三种类型: (ⅰ) 高外显率的罕见变异直接导致孤独症的发生; (ⅱ) 高外显率的罕见变异和其他风险因素共同导致孤独症的发生; (ⅲ) 少数几个中高外显率的变异共同导致孤独症的发生. 多基因模式认为, 许多低风险的变异(主要为遗传的常见变异)共同作用导致孤独症的发生. 如前文所述, 目前发现的常见风险变异非常有限. 因此, 相比于主效基因遗传模式, 多基因模式需要更多研究的支持. 与主效基因遗传模式的高外显率相比, 单个常见变异导致孤独症的风险很小, 无法用于临床诊断. 但利用常见变异计算的总体风险可用于孤独症患者的早期风险预警, 对孤独症的早期干预同样具有重要意义. 但是, 这两种模式在孤独症人群中的贡献程度或能够解释孤独症人群的比例目前存在较大争议. 此外, 尽管目前认为主要存在这两种模式, 但是不能排除两种模式在同一个孤独症患者同时存在[17]. 表观遗传或环境因素可能在两种模式中均起作用, 特别是在多基因模式中通过与常见变异的相互作用参与疾病的发生[46].

2 孤独症的神经生物学研究进展

孤独症的遗传病因学研究已经鉴定了数百个风险基因[47]. 通过基因型-表型的相关性分析已经精确地识别了一些和神经生物学功能相关的基因, 从而有望实现疾病的精准分子诊断[48,49]. 通过孤独症风险基因的功能研究, 研究人员发现这些基因富集于神经发育过程, 如早期神经发生、神经元发育和神经环路的建立等[50,51]. 这些过程的异常可能相互影响, 导致大脑功能的紊乱, 从而表现出孤独症的核心症状. 利用遗传学、神经生物学和模式生物等手段深入研究这些过程的异常, 将有助于人们更好地理解孤独症的神经生物学基础, 并为未来的干预和治疗提供新的思路.

2.1 早期神经发生

早期神经发生对认知功能、学习能力、记忆形成以及行为模式的发展起着决定性作用, 是个体发育和成熟的关键发育过程, 该过程的异常被认为是孤独症发生的关键节点[52]. 早期神经发生是神经干细胞和神经前体细胞增殖、分化并发育成为功能性神经元的过程. 神经前体细胞主要位于大脑皮层的脑室区和亚脑室区. 正常情况下, 神经前体细胞通过对称分裂增加细胞数量, 并分化成神经元迁移至皮层区域[53]. 研究发现, 孤独症患者的神经前体细胞表现出异常的增殖速率, 同时孤独症患者的神经前体细胞存在分化异常的表型[54]. 这一过程涉及到基因表达的精细调控, 以及细胞内外环境的相互作用[55]. 多个孤独症风险基因被认为与早期神经发生相关, 如*CHD8*, *PTEN*, *DYRK1A*, *CDKL5*, *SHANK3*, *GIGYF1*等, 这些基因涉及神经发育的各个方面, 包括细胞增殖、迁移、分化等[56~58]. 孤独症风险基因的突变也可能导致神经元和胶质细胞的成熟和功能受损[59].

研究人员使用人类诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC)技术, 已经能够在体外模拟孤独症患者的神经前体细胞的发育过程[54]. Pavinato等人[60]发现, 敲除孤独症风险基因*CAPRIN1*的iPSC表现出神经发生过程的停滞以及神经元的功能受损. 对动物模型的研究同样揭示了早期神经发生在孤独症发生中的重要作用. 研究发现, 孤独症风险基因的突变可能导致神经发生过程异常, 进而影响大脑皮层的发育和结构. Kurtz-Nelson等人[61]的研究证明了*DYRK1A*基因突变对神经前体细胞增殖的影响, 并进一步导致了小鼠的神经发育延迟, 以及行为的异常. 孤独症风险基因*CHD8*的有害突变导致小鼠的神经前体细胞增殖和

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

分化异常[62]. 2022年, 中南大学郭辉团队[63]通过对孤独症风险基因*GIGYF1*神经系统条件敲除小鼠模型的研究, 发现*GIGYF1*单倍剂量不足会导致显著的社交障碍和一定的重复刻板行为, 同时GIGYF1缺失会通过影响细胞周期导致神经前体细胞增殖减少以及皮质神经元的减少. 以上研究均表明, 早期神经发生过程的异常参与了孤独症的发生.

2.2　神经元发育

尽管孤独症的病因尚未完全阐明, 但越来越多的证据表明, 神经元发育在孤独症的发病机制中发挥着关键作用. Mimura等人[64]发现, 经历孕期丙戊酸(valproic acid, VPA)暴露后, 子代*FZD3*等基因表达显著下调并表现出社交障碍, 且FZD3对轴突发育至关重要. 这一研究提示与轴突导向相关的基因下调可能与社交障碍有关. 同时还有其他研究人员发现孤独症风险基因*CHD8*的敲除会导致神经元轴突和树突发育迟缓[65]. 树突的正常发育对于神经元之间建立正确的突触连接是非常重要的. Montani等人[66]发现在*IL1RAPL1*敲除的小鼠神经元和iPSC中树突分支数量增加, 这种树突复杂度的异常参与了孤独症和智力障碍的发生. *SHANK2*的功能缺失突变与孤独症显著相关, 其突变导致了神经元发育过程的紊乱, 包括树突长度、树突复杂度和突触密度等, 该过程的紊乱使神经元自发兴奋性突触后电流频率增加从而参与孤独症的发生[67]. 突触是神经元之间进行信息传递的关键结构. 大脑内突触形成和功能异常, 可能导致兴奋性和抑制性神经元传递的失衡[68]. 尸检研究显示, 孤独症患者的大脑皮层神经元密度增加, 突触数量异常[69]. 此外, 一些孤独症相关基因的突变会导致突触形成和成熟的异常. 2019年, Guo等人[49]发现, 孤独症风险基因*CSDE1*的缺失会导致小鼠皮层神经元的树突棘数量减少, 同时电生理结果提示神经元的兴奋性/抑制性突触后电流均出现异常. 这些异常最终可能导致神经环路的连接紊乱, 进而影响信息处理和传递, 最终导致孤独症的核心症状. 除了突触形成的异常, 孤独症患者的突触功能也存在异常. 研究发现, 孤独症患者的谷氨酸能和GABA能神经传递系统失衡, 导致兴奋性和抑制性神经传递的紊乱[70]. 此外, 孤独症患者的突触可塑性也受到影响, 如长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)的异常[71]. 这些功能异常可能导致神经网络的同步性和可塑性受损, 进而影响学习、记忆和社交等认知功能. 除了遗传因素, 环境因素也可能通过影响突触形成和功能, 参与孤独症的发生. 例如, 产前感染、母亲怀孕期间服用药物以及出生后早期的应激事件等都可能影响突触的发育和功能[72]. 这些环境因素可能与遗传因素相互作用, 共同导致孤独症的发生.

孤独症中的神经元发育异常是一个复杂而有趣的研究领域. 尽管目前已经取得了显著进展, 但仍有许多问题有待解决. 深入理解孤独症中神经元增殖、迁移、突触形成和功能的异常, 将为开发新的诊断和治疗策略提供重要的理论基础, 最终提高孤独症患者的生活质量.

2.3　孤独症相关的神经环路

孤独症的遗传学和影像学等研究表明, 孤独症患者的大脑中存在异常的神经环路连接. 大量的孤独症风险基因参与了神经环路中突触连接的建立、维持或调节[7]. 15q11-13的拷贝数重复变异可导致孤独症, 该区域影响了编码GABA相关蛋白的基因[73]. 尸检研究等证明孤独症患者中GABA受体水平显著降低, 除了GABA能信号, 谷氨酸能信号也有明显改变[50]. 由于谷氨酸和GABA受体是中枢神经系统中配体门控离子通道的主要组成部分, 因此这些遗传学和神经生物学研究的发现证明, 兴奋性/抑制性信号传导的失衡参与了孤独症等神经疾病的发生[70]. 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)同样有助于了解孤独症患者大脑在结构和功能上的异常. 研究人员对孤独症高风险婴儿(有患孤独症的兄弟姐妹)进行追踪式的MRI检测, 发现孤独症患者在出现症状之前就已经存在神经环路破坏等脑结构异常, 这一发现有助于未来对孤独症患者进行更加准确的早期诊断[74].

社会交流和互动缺陷是孤独症的核心症状, 然而产生社交障碍的神经生物学机制尚不明确. Kim等人[75]发现, 孤独症风险基因*Shank3*突变小鼠表现出社交障碍, 神经环路水平上在前额叶皮层到基底外侧杏仁核的投射增强, 并且改变了神经元突触形态和兴奋性-抑制性的平衡, 而通过光遗传的方法抑制该通路后可以恢复小鼠的社交障碍表现. 2023年, Babij等人[76]通过对小鼠进行体内双光子和钙成像实验, 发现GABRB3(GABA受体亚基)对锥体神经元的对侧投射

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

至关重要，同时孤独症患者的转录组和影像学数据显示，GABRB3的空间表达分布也与其异常连接相关，他们的这一研究揭示了大脑左右半球间的对侧投射对于行使正常功能的重要性. 神经环路的正确建立对于大脑行使正常功能是必需的，因此探索孤独症患者中受损的神经环路有助于人们更加精确地理解孤独症样行为背后的神经生物学机制.

3 孤独症的分子机制研究进展

孤独症的病因复杂, 具体致病机制尚不清楚, 可能有多种不同生物和环境因素相互作用，这也可能与孤独症表型的广泛异质性密切相关. 孤独症病因学研究的一个主要目标是发现潜在的共同信号通路，并将其转化为孤独症早期诊断的遗传和生化临床测试方法, 或转化成可以缓解孤独症患者生理和行为缺陷的药物. 在过去的几十年里, 与神经发育、代谢和免疫调节相关的几种关键分子通路被报道可能参与孤独症的发生, 可能成为新的生物标记物或治疗靶点, 为开发新的孤独症诊断和治疗干预措施提供理论基础.

3.1 孤独症相关的分子通路

孤独症相关的分子通路大致可以分为与发育相关通路、细胞生长和代谢相关通路、细胞因子相关通路等. 发育相关分子通路包括过Wnt蛋白/β-连环素(Wnt/β-Catenin)信号通路、刺猬(hedgehog，Hh)信号通路、视黄酸(retinoic acid，RA)信号通路，细胞生长和代谢相关通路包括丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路，细胞因子相关通路包括转化生长因子-β/骨形态发生蛋白(TGF-β/BMP)信号通路、Janus酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路、核因子-κB(NF-κB)信号通路[77]. 其中，Wnt/β-Catenin信号通路、MAPK/ERK信号通路、PI3K/AKT信号通路研究最为广泛(图2).

经典的Wnt/β-catenin通路参与调节神经祖细胞分化、神经元迁移、轴突导向、突触发生和神经元可塑性，在中枢神经系统的发育过程中发挥重要作用[78]. 在孤独症患者中，经典Wnt/β-catenin通路激活. 几种Wnt信号通路相关分子的敲除小鼠模型表现出孤独症样行为缺陷及相关电生理改变, 比如, β-catenin由孤独症风险基因*CTNNB1*基因编码，GABA能中间神经元*Ctnnb1*条件敲除小鼠出现社交缺陷和物体识别缺陷等孤独症相关表型[79]. CHD8是Wnt信号的重要负调节因子，通过直接结合β-catenin参与经典Wnt信号通路，调节其他孤独症风险基因表达[80]. *Chd8*功能丧失/敲除可以诱导Wnt信号增加，进而导致小鼠大头畸形及孤独症样行为[81]. 此外，Wang等人[82]发现，*Shank3*$^{-/-}$小鼠和孕期VPA暴露小鼠中经典Wnt信号异常激活、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)糖酵解增加, 而在野生型小鼠ACC中过度激活Wnt信号通路也会增加其糖酵解过程并诱导社交行为缺陷. Park等人[83]对孕期VPA暴露小鼠的前额叶皮质进行了定量蛋白质组学分析，发现其差异表达蛋白与孤独症风险基因显著重叠, 且在Wnt/β-catenin信号通路显著富集, 而在成年野生型小鼠前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)中过表达Rnf146会改变其Wnt信号通路并诱导社交缺陷. 选择性血清再吸收抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs)是一类抗抑郁药物的总称，也是已知的Wnt信号激活剂，最近的研究表明，产前暴露于SSRIs可能与孤独症发生有关[84].

MAPK/ERK信号通路控制多种细胞过程，包括细胞生长、增殖、分化和凋亡[85]. 该通路可被各种细胞外刺激激活，并利用激酶级联反应(Ras-Raf-MEK-ERK)引起ERK介导的转录调控, 从而产生相应的细胞反应[86]. ERK/MAPK信号通路中许多基因突变与孤独症相关，且与其他孤独症相关通路中分子相互作用的数量最多，*MAPK1*(*ERK2*)和*MAPK3*(*ERK1*)是参与孤独症相关通路网络最多的两个基因[87]. MAPK/ERK信号通路被认为是孤独症发展的关键趋同节点，一直是研究孤独症治疗方法的核心，根据不同表型在发育早期抑制或上调MAPK/ERK和Ras信号可能是有效治疗孤独症的方法[88]. BTBR $^{T+}$Itpr3^{tf} /J(简称BTBR)小鼠是一种近交系小鼠，它不仅表现出社交缺陷、重度的重复理毛行为等孤独症核心症状，同时还具备与孤独症患者类似的脑发育异常以及免疫生化指标异常，是目前研究孤独症的理想模型[89]. BTBR小鼠大脑中磷酸化ERK水平增加，使用特异性ERK通路抑制剂对幼鼠进行治疗，可以减少ERK通路的激活，并且以剂量/持续时间依赖性的模式，挽救BTBR小鼠社交缺陷、沟通障碍和重复行为等孤独症核心缺陷，并逆转了其异常的脑电图信号[90]. *Gigyf1*条件性敲除小鼠的上层皮

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

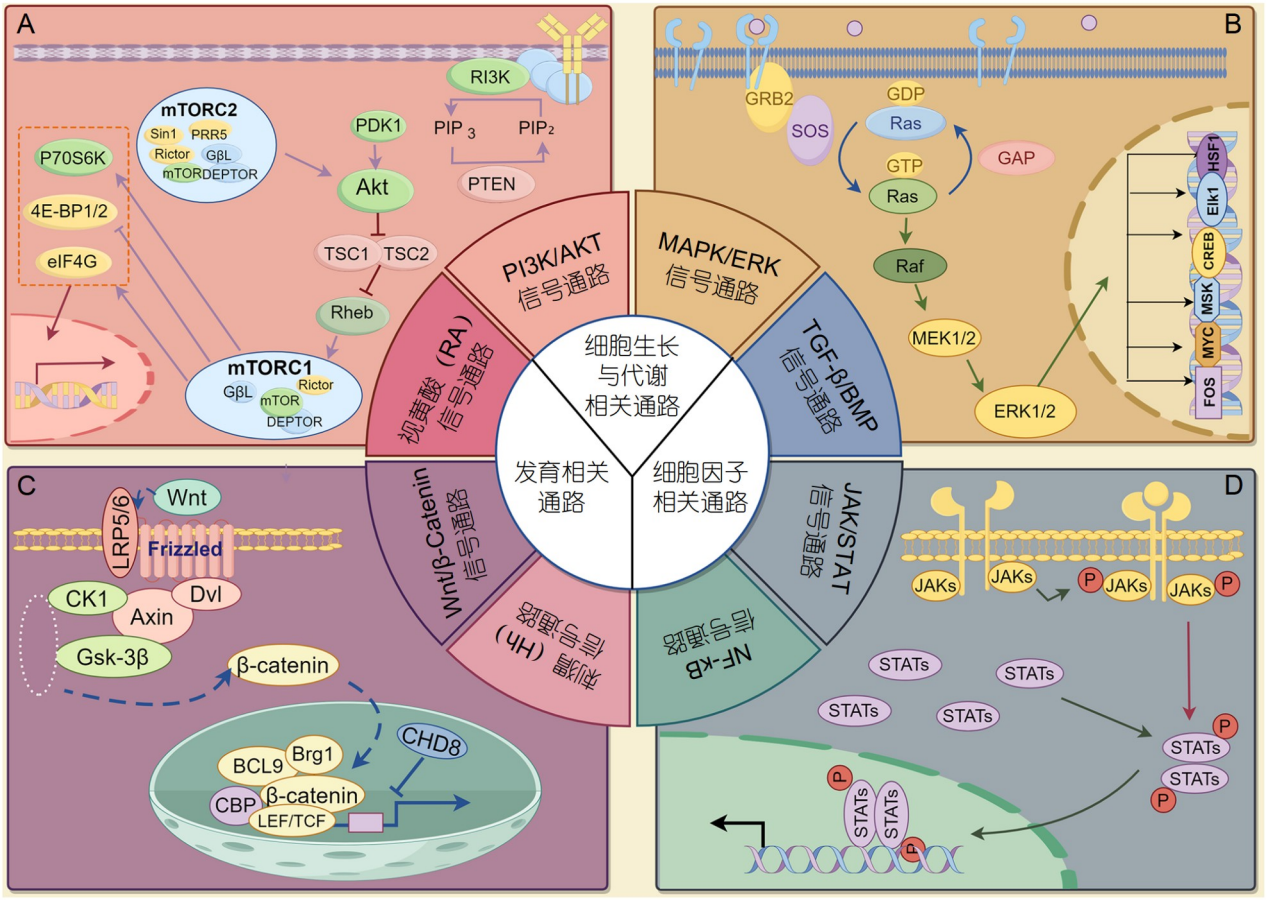


图 2　孤独症相关的主要分子通路. A: 磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路简化示意图; B: 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)信号通路简化示意图; C: Wnt蛋白/β-连环素(Wnt/β-Catenin)信号通路简化示意图; D: Janus酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(JAK/STAT)信号通路简化示意图(本图由Figdraw绘制)

Figure 2　Major molecular pathways associated with autism. A: Simplified schematic diagram of Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway; B: simplified schematic diagram of mitogen-activated protein kinase/extracellular regulated protein kinase (MAPK/ERK) signaling pathway; C: simplified schematic diagram of wingless/integrated (Wnt)/beta-catenin signaling pathway; D: simplified schematic diagram of Janus kinase/signal transducers and activators of transcription (JAK/STAT) signaling pathway (by Figdraw)

质神经元数量减少, 神经祖细胞增殖减少、分化增加, 且表现出严重的社交障碍和认知障碍. 进一步机制研究发现, GIGYF1敲除导致细胞表面IGF-1R水平下降, 破坏了IGF-1R/ERK信号通路, 可能导致孤独症相关表型[63].

PI3K/Akt信号通路在孤独症的发展中起关键作用, 通路中相关基因的突变, 特别是*PTEN*和*TSC1/2*的突变与孤独症密切相关[91]. PI3K/Akt信号的过度激活可能改变神经元和少突胶质细胞的形状和投射数量, mTOR是该通路的主要靶标, 连接其他蛋白质, 形成以其为核心成分的两个不同蛋白质复合物(mTORC1/2), 参与不同细胞过程的调节[92]. mTORC1是PI3K/Akt通路的中心分子, 调节几种与翻译相关的靶点, 如核糖体蛋白S6, 这些靶点在激活后促进与神经功能相关的mRNA亚群的翻译, 在细胞生长、免疫反应、突触可塑性和记忆功能方面发挥重要作用[93,94]. mTORC1抑制剂——雷帕霉素能够逆转*Tsc1*小鼠模型中许多与突触相关的表型, 包括大头畸形、社交缺陷和逆向学习缺陷[95]. Xing等人[96]发现, *Cntnap2*$^{-/-}$小鼠表现出社交缺陷、重复刻板行为等孤独症相关表型, 而且海马中Akt-mTOR信号异常活跃, 使用Akt抑制剂——LY294002或mTOR抑制剂——雷帕霉素进行治疗可以挽救*Cntnap2*$^{-/-}$小鼠社交缺陷, 但对多动和重复行为没有效果.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

3.2 基因-环境交互作用

孤独症的病因复杂，涉及遗传变异、环境因素以及遗传与环境交互作用等诸多因素. 一方面，数百个基因已被确定为孤独症的致病因素或危险因素. 另一方面，接触环境中广泛存在的化学物质，如内分泌干扰物，会对人类健康产生不利影响[97]. 但个人的遗传背景也会影响对环境刺激的反应，从而影响其易感性，受基因突变和环境因素干扰的调控途径存在重叠，描述了基因与环境之间的趋同和复杂的相互作用. 基因-环境交互作用可能通过基因新发突变、通过表观遗传影响基因表达、或通过多个因素的综合效应，增加孤独症风险.

受体酪氨酸激酶(mesenchymal to epithelial transition factor, MET)的遗传变异与产前暴露于空气污染物一起增加了患孤独症的风险[98]. Ponsonby等人[99]对澳大利亚维多利亚州包含1064名产前招募孕妇的出生队列进行调查发现，邻苯二甲酸盐暴露及氧化应激相关遗传易感性增加与孤独症发生相关，这两种因素共同出现被认为是特别的高风险因子. 一些环境因素也可能通过增加DNA突变的风险而起作用，接触重金属和缺乏维生素D会增加导致孤独症基因的新发突变频率，PCB-95(一种多氯联苯化合物)与孤独症相关的15q11-q13位点的拷贝数变异频率相关[100,101]. 反之, 遗传缺陷可能会改变个体对环境的敏感性，如秀丽隐杆线虫的神经素缺乏突变体对氧化应激过敏，基因缺失小鼠的海马切片更容易缺氧，*Tsc2*杂合敲除小鼠仅在暴露于母体免疫激活时表现出社会行为缺陷，不同小鼠品系对雌激素有不同易感性[102~105].

环境因素可能干扰孤独症相关分子通路中基因的表达. 研究发现, 影响神经发育的内分泌干扰物可影响孤独症相关基因的转录. 邻苯二甲酸二酯(bis (2-ethylhexyl) phthalate, DEHP)是常见的增塑剂, 是一种被广泛应用的内分泌干扰物，不同小鼠品系对DEHP诱导的不良反应不同，且受到单核苷酸多态性位点的影响[106].

表观遗传机制也参与了孤独症的相关调控. MeCP2结合基因启动子中甲基化的CpG位点，并与染色质沉默复合物结合，从而抑制基因表达，孤独症患者PFC中MeCP2表达降低与其启动子异常高甲基化有关[107]. 产前服用抗惊厥药和情绪稳定剂丙戊酸盐(一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂)导致后代罹患孤独症的风险增加，提示组蛋白修饰参与孤独症的发生[108]. 此外，在*Shank3*基因敲除小鼠中使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗可显著改善小鼠的孤独症样行为[109].

人类大脑的发育受到严格、有序的基因表达调控. 由基因组变异和环境因素等导致的基因表达调控的紊乱会影响高度有序的大脑发育，从而可能参与孤独症的发生和发展. 应激颗粒是细胞在响应环境应激时生成的一种动态变化的无膜细胞器[110]. 应激颗粒会包裹大量蛋白种子以及未翻译的mRNA并暂停细胞内的蛋白翻译过程. 因此, 应激颗粒的形成与基因表达调控密切相关. 已有研究表明, 应激颗粒参与多种神经发育障碍的发生[111,112]. 2022年, Jia等人[113]发现, 应激颗粒相关基因的突变与孤独症等神经发育障碍的发病风险显著相关，该研究提示了应激颗粒功能紊乱可能是神经发育障碍的共性病理机制之一, 同时为基因-环境交互作用在孤独症等神经发育障碍病因中的作用机制研究提供了一个可能的切入点.

4 孤独症相关的动物模型

动物模型在孤独症的发病机制研究、药物开发等方面发挥了重要作用. 传统上, 人类疾病的理想模型应该具有三个特征: 面部有效性(模型的表型类似于人类疾病的症状)、构造效度(模型是通过模拟导致人类疾病的基因、药理学或环境损害而产生的)、预测有效性(模型和人类患者对某些治疗的反应相似)[114]. 由于孤独症具有高度临床和遗传异质性，潜在的致病机制尚不清楚，而且没有针对的特定药物治疗方法，后两个特征尤其难以解决. 但是，孤独症的诊断是基于纯粹的行为标准，即社交及沟通缺陷和重复行为模式，因此上述两个行为常用于孤独症相关动物模型的研究.

4.1 动物模型的重要性

对导致孤独症的遗传和环境风险因素的研究为相关动物模型的构建奠定了重要基础，科研人员在动物模型上引入孤独症相关的基因突变，或者将动物暴露在与孤独症相关的环境中，并评估其是否表现出与孤独症相似的表型.

人类大脑组织或细胞是最适合用于复杂神经精神

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

疾病研究的材料，但考虑到从孤独症患者身上获取大脑样本十分困难，用动物模型开展相关研究可以补充这方面的空白，并消除异质性. 在孤独症等神经发育障碍的研究中，病因可能出现在胚胎期，症状会在生命早期就表现出来，而不同特征在整个发育过程中的不同时期出现. 动物模型使研究者可以在整个发育过程中测量生物和行为结果，所有这些都在受控的实验室环境中进行. 考虑到孤独症在生物学、病因学及症状表现上的高度异质性，没有一个单一的模型可以概括所有的症状，但基于单基因形式的疾病模型极大地促进了人们对所涉及的生化途径的理解. 通过动物模型评估流行病学或临床研究中发现的风险因素，有助于确定因果关系. 动物模型还可以研究大脑不同区域的发育变化或基因变异的表达，动物模型也使操纵个体生物因素(如基因或免疫反应)成为可能.

虽然孤独症的一些症状, 如语言障碍, 可能无法在动物模型上实现，但高面部效度模型可以证明社交障碍、沟通缺陷、限制/重复行为以及共病, 如焦虑样行为、认知缺陷和癫痫易感性. 动物模型使识别与孤独症样行为相关的生物学指标，如神经解剖学、表观遗传学、微生物群、生理学等成为可能，对于阐明孤独症的病因学以及潜在的治疗靶点具有重要意义[115].

4.2　常见的孤独症动物模型

随着孤独症的生物学基础被逐渐阐明，最强大和最有用的孤独症动物模型是那些既能最大限度地提高构建和面部效度，又能在时间和实验室中显示出表型可靠性的模型. 啮齿动物、鱼类、无脊椎动物、非人灵长类动物(nonhuman primates, NHPs)、鸟类、家畜被用作孤独症动物模型[116].

啮齿类动物(即小鼠和大鼠)具有与人类相似的神经解剖学、生物化学、电生理学和遗传学，且由于其价格低廉、妊娠期短、子代多、操纵性高等优点，是最常用的经典动物模型[117]. 而其他啮齿类动物，如草原田鼠, 具有稳定的配偶关系和亲代行为, 有利于研究社会认知缺陷. 斑马鱼由于其发育早熟、小而透明的幼虫形态、敏感的药理学以及与人类的遗传和生理相似性而被用作模型系统. 在神经学研究中, 斑马鱼被广泛用于研究大脑发育、突触生长和其他调节中枢神经系统的功能, 斑马鱼具有同源偏好和群体聚集性, 可以用来研究社会行为，这使其成为研究孤独症的有力工具[118]. 果蝇是一种独特而强大的遗传模式生物，具有高度的遗传保守性和易于基因组操作，因此可以帮助识别与孤独症相关的基因[119]. NHPs包括恒河猴(*Macaca mulatta*)和食蟹猕猴(*M. fascicularis*)等, 有着与人类相当的发达的前额叶皮层，且最能模拟人类的社会行为，包括复杂的社会群体，通过面部表情、肢体语言和声音进行交流[120]. 尽管NHPs动物模型可以作为人类疾病和啮齿动物模型的桥梁，但高昂的使用成本和伦理要求限制了它们在研究中的使用. 人们对人类语言发育和孤独症相关的神经和遗传基础知之甚少, 鸣禽可以补充啮齿动物遗传模型的不足, 例如, 斑胸草雀通过学习发声进行交流，可以用来模拟语言交流障碍[121].

根据不同的构建方法，建立的孤独症动物模型主要包括遗传模型、环境诱发模型和原发性模型. 遗传模型是指基于充分的遗传学研究、利用同源重组和CRISPR/Cas9等先进技术构建的孤独症风险基因敲入、敲除和过表达的动物模型，包括单基因模型(*NLGN3*, *NLGN4*, *NRXN1*, *CNTNAP2*, *SHANK3*, *MECP2*, *FMR1*, *TSC1/2*, *CHD8*, *SCN2A*, *SYNGAP1*, *ARID1B*, *GRIN2B*, *DSCAM*, T*BR1*, *GIGYF1*)和拷贝数变异相关模型(15q11-q13缺失、15q13.3微缺失、15q11-13重复、16p11.2缺失和重复、22q11.2缺失等)[122]. 环境诱发模型是指将动物暴露于人为构建的与孤独症相关的环境因素中，包括VPA、丙酸(propanoic acid, PPA)、双酚丙烷(bisphenol A, BPA)、七氟烷、母体免疫激活(maternal immune activation, MIA)、重复低温应激等[123]. 原发性(idiopathic)模型是指通过近亲繁殖而建立的模型，包括BTBR小鼠和BALB/cByJ小鼠. BTBR小鼠主要表现为互动社会行为减少、发声能力下降、高度重复刻板，其胼胝体缺失和海马连接极度减少[124]. BALB/cByJ是另一种近交系小鼠, 表现出明显的社交障碍、刻板行为, 影像学研究显示其胼胝体体积减小[125].

此外, 还有人源化小鼠模型, 即在其基因组中添加了人类感兴趣的基因序列的小鼠，由于具有更强的转化能力，及测试人类相同基因治疗的安全性和有效性的能力, 而越来越受欢迎.

4.3　动物模型对孤独症研究的启示

完美的孤独症动物模型并不存在，每种动物都有

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

自己的长处和局限性，不同动物模型的独特优势可以被充分利用. 数百种孤独症动物模型潜在的病因学机制及相关药物对其孤独症样表型的挽救效果被深入研究，孤独症的致病机制及潜在的治疗方法也随之被发现(表2).

大脑正常功能的维持依赖于多种神经回路的协同工作，抑制性和兴奋性神经元连接形成复杂的神经元网络，并通过突触信号传导维持精细的网络活动平衡. 当这种兴奋性/抑制性(E/I)失衡，会破坏网络活动，改变峰值速率，扭曲突触信号，导致一系列神经异常[126]. 动物模型研究发现，多种孤独症小鼠都表现出异常的E/I比率: 在*Nlgn3*^{R451C}突变小鼠中，其躯体感觉皮质区的自发抑制性突触后电流(spontaneous inhibitory post-synaptic currents, sIPSCs)频率较野生型增加, 而兴奋性突触无显著变化，导致E/I比率失常，表现出社交活动减弱和空间学习能力增强[127]; *Shank3B*敲除小鼠α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体介导的微小兴奋性突触后电流(miniature excitatory postsynaptic currents，mEPSCs)频率在皮质纹状体环路神经元中显著减少，而敲除*Shank3*基因4~9外显子导致小鼠的兴奋性突触受体N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid，NMDA)与AMPA受体比值显著下降，但mEPSCs频率和幅度均与野生型无差异，提示NMDA受体功能受损[128]. 此外，通过相关抑制/激动剂或光遗传操作调节E/I平衡可以挽救其孤独症相关行为缺陷: 在BTBR小鼠的内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)中, 自发兴奋性突触后电流(spontaneous excitatory postsynaptic currents，sEPSCs)频率增强、sIPSCs的振幅和频率减弱，将BTBR小鼠反复暴露于七氟醚中(可激活GABA-A受体和抑制NMDA受体)，可使sIPSCs的振幅和频率上升，小鼠的社交能力得以恢复且重复刻板行为也明显减少[129]; Selimbeyoglu等人[130]发现*Cntnap2*$^{-/-}$小鼠mPFC的E/I平衡失调，通过光遗传学实时调节E/I平衡可以挽救*Cntnap2*$^{-/-}$小鼠的社交缺陷.

猴和啮齿动物模型的研究结果强烈提示了催产素及其受体(即催产素系统)与社会互动和亲和力密切相关, 催产素系统的功能紊乱可导致孤独症, 以及针对催产素(oxytocin，OXT)和催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)开发的药物的治疗价值. OXT的应用可以选择性地削弱恒河猴对负面面部表情的注意、降低社会警惕性、增强注视跟随反应，将注意力转移到情绪干扰因素上. OXT还可以减少猕猴对恐惧和攻击性面孔的fMRI反应，并选择性地减少杏仁核与枕部和颞下皮质区之间的功能耦合[131]. OXTR基因在*POGZ*$^{WT/Q1038R}$小鼠中表达低，经鼻给药OXT可有效恢复这些小鼠受损的社会行为[132]. *Shank3*$^{-/-}$大鼠和小鼠都表现出社会认知、记忆和注意力下降等表型，脑区注射催产素可以改善其行为与电生理缺陷[133]. *Cntnap2*$^{-/-}$小鼠下丘脑室旁核(paraventricular nucleus, PVN)的催产素神经元数量减少且大脑催产素水平整体下降，外源性催产素治疗或刺激PVN内源催产素产生都可以挽救小鼠的社交行为缺陷[134].

表 2 潜在的孤独症治疗策略及靶点

Table 2 Potential treatment strategies and targets of autism

治疗策略	治疗方法	举例
非药物治疗手段	行为及心理干预	社交行为干预
		音乐疗法
		认知行为干预
	脑刺激	非侵入式脑刺激
		侵入式脑刺激
药物治疗	转录调控	mTOR
		IGF-1
	表观遗传学调控	组蛋白去乙酰化酶
		组蛋白去甲基化酶
		组蛋白甲基转移酶
	E/I平衡	mGluR5拮抗剂
		NMDAR激动剂
		GABAR激动剂
	神经肽	催产素
		精氨酸加压素
	免疫调节剂	吡格列酮
		肠道微生物

5 总结与展望

孤独症是一种复杂的神经发育障碍性疾病，虽然通过流行病学调查和临床观察已经明确了多个易感因素，但其具体致病机制仍不清楚. 越来越多的证据表明，遗传与环境的相互作用在孤独症发病机制中起重要作用，但相关研究相对较少. 已有几个大队列项目正在全面收集相关数据，相信随着环境数据记录越来

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

越详细, 加上基因组图谱数量和深度的不断增加, 有望产生更多更高质量的基因与环境相互作用的研究. 例如, 近日国际顶级期刊*Cell*发表的论文对16440名瑞典儿童(其中1197人患有神经发育障碍)进行了长达20多年的跟踪研究, 通过问卷形式详细记录了婴儿感染事件、抗生素使用、家庭压力、产前因素、家族史等, 并且分析了脐带血清代谢组和脂质组、人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因型、婴儿微生物群和粪便代谢组等生物标志物, 发现婴儿肠道微生物和代谢物可预测神经发育障碍[135].

动物模型仍然是研究孤独症病因和治疗方法的最佳选择, 这些模型中行为和神经解剖学的变化可能受到小鼠品系遗传背景的影响, 而在特定细胞类型或大脑区域中选择性表达或删除基因, 可以在细胞水平上解析孤独症样行为的病理基础. 此外, 除了现有的动物模型, 开发新的动物模型也是十分必要的.

现有的孤独症治疗方法很局限, 许多儿童接受基于应用行为分析的治疗(applied behaviour analysis, ABA), 目前只有治疗孤独症共病的药物, 而缺乏治疗核心症状的有效药物. 不断的技术改进和突破, 如多光子体内成像和单细胞技术, 将加深人们对孤独症发病机制的认识, 并为开发新的诊断方法和治疗方法提供必要的支持. 利用先进的基因编辑技术对导致孤独症的基因突变在大脑内进行精准修复将是未来热点之一. 2023年, 上海交通大学仇子龙团队[136]开发了一种基于CRISPR/Cas9的新型胞嘧啶碱基编辑系统(APOBEC3A embedding Cytosine Base Editor, AeCBE), 将该系统包装进腺相关病毒并以尾静脉注射的递送方式, 使得AcCBE系统在小鼠大脑中多个脑区得以成功表达并修复了孤独症风险基因*Mef2c*的疾病相关突变, 最终小鼠的社交障碍以及重复刻板行为得到了明显改善. 此外, 利用复制遗传或特发性孤独症的动物模型进行补充研究, 可能揭示针对孤独症核心行为的治疗方法, 以及可能实现更个性化诊断孤独症的基本机制.

参考文献

1 Lai M C, Lombardo M V, Baron-Cohen S. Autism. Lancet, 2014, 383: 896–910
2 Lord C, Brugha T S, Charman T, et al. Autism spectrum disorder. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6: 5
3 Ziemka-Nalecz M, Pawelec P, Ziabska K, et al. Sex differences in brain disorders. Int J Mol Sci, 2023, 24: 14571
4 de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein J L, et al. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. Nat Med, 2016, 22: 345–361
5 Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. Nat Rev Neurosci, 2015, 16: 551–563
6 Nelson S B, Valakh V. Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. Neuron, 2015, 87: 684–698
7 Parikshak N N, Luo R, Zhang A, et al. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. Cell, 2013, 155: 1008–1021
8 Ronald A, Hoekstra R A. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. Am J Med Genet Pt B, 2011, 156: 255–274
9 Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The familial risk of autism. JAMA, 2014, 311: 1770
10 Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, et al. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Psychiatry, 2010, 167: 1357–1363
11 Ronald A, Happé F, Bolton P, et al. Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2006, 45: 691–699
12 Krumm N, Turner T N, Baker C, et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. Nat Genet, 2015, 47: 582–588
13 Gaugler T, Klei L, Sanders S J, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. Nat Genet, 2014, 46: 881–885
14 Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The genetics of autism spectrum disorders In: Sassone-Corsi P, Christen Y, eds. A Time for Metabolism and Hormones. Research and Perspectives in Endocrine Interactions. Cham: Springer, 201. 101–129
15 Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The genetic landscapes of autism spectrum disorders. Annu Rev Genom Hum Genet, 2013, 14: 191–213
16 Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. Brain Res, 2011, 1380: 42–77
17 Klei L, McClain L L, Mahjani B, et al. How rare and common risk variation jointly affect liability for autism spectrum disorder. Mol Autism,

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

2021, 12: 66
18 Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. Nature, 1977, 265: 726–728
19 Constantino J N, Zhang Y, Frazier T, et al. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. Am J Psychiatry, 2010, 167: 1349–1356
20 Ronemus M, Iossifov I, Levy D, et al. The role of *de novo* mutations in the genetics of autism spectrum disorders. Nat Rev Genet, 2014, 15: 133–141
21 Krumm N, O'Roak B J, Shendure J, et al. A de novo convergence of autism genetics and molecular neuroscience. Trends Neuroscis, 2014, 37: 95–105
22 Amir R E, Van den Veyver I B, Wan M, et al. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. Nat Genet, 1999, 23: 185–188
23 Iossifov I, Ronemus M, Levy D, et al. *De novo* gene disruptions in children on the autistic spectrum. Neuron, 2012, 74: 285–299
24 Kong A, Frigge M L, Masson G, et al. Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk. Nature, 2012, 488: 471–475
25 Jacquemont M L, Sanlaville D, Redon R, et al. Array-based comparative genomic hybridisation identifies high frequency of cryptic chromosomal rearrangements in patients with syndromic autism spectrum disorders. J Med Genet, 2006, 43: 843–849
26 Sanders S J, Ercan-Sencicek A G, Hus V, et al. Multiple recurrent *de novo* CNVs, including duplications of the 7q11.23 williams syndrome region, are strongly associated with autism. Neuron, 2011, 70: 863–885
27 Pinto D, Delaby E, Merico D, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. Am J Hum Genet, 2014, 94: 677–694
28 Ballif B C, Hornor S A, Jenkins E, et al. Discovery of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16p11.2–p12.2. Nat Genet, 2007, 39: 1071–1073
29 Autism Genome Project C, Szatmari P, Paterson A D, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. Nat Genet, 2007, 39: 319–328
30 Leblond C S, Nava C, Polge A, et al. Meta-analysis of SHANK mutations in autism spectrum disorders: a gradient of severity in cognitive impairments. PLoS Genet, 2014, 10: e1004580
31 Toro R, Konyukh M, Delorme R, et al. Key role for gene dosage and synaptic homeostasis in autism spectrum disorders. Trends Genet, 2010, 26: 363–372
32 De Rubeis S, He X, Goldberg A P, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. Nature, 2014, 515: 209–215
33 An J Y, Lin K, Zhu L, et al. Genome-wide *de novo* risk score implicates promoter variation in autism spectrum disorder. Science, 2018, 362: eaat6576
34 Satterstrom F K, Kosmicki J A, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. Cell, 2020, 180: 568–584.e23
35 Zhou X, Feliciano P, Shu C, et al. Integrating *de novo* and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. Nat Genet, 2022, 54: 1305–1319
36 Fu J M, Satterstrom F K, Peng M, et al. Rare coding variation provides insight into the genetic architecture and phenotypic context of autism. Nat Genet, 2022, 54: 1320–1331
37 Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan A J S, et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. Cell, 2022, 185: 4409–4427.e18
38 Fu W, O'Connor T D, Jun G, et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. Nature, 2013, 493: 216–220
39 Genome of The Netherlands C. Whole-genome sequence variation, population structure and demographic history of the Dutch population. Nat Genet, 2014, 46: 818–825
40 Cross-Disorder Group of The Psychiatric Genomics C, Lee S H, Ripke S, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. Nat Genet, 2013, 45: 984–994
41 Niemi M E K, Martin H C, Rice D L, et al. Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. Nature, 2018, 562: 268–271
42 Xia K, Guo H, Hu Z, et al. Common genetic variants on 1p13.2 associate with risk of autism. Mol Psychiatry, 2014, 19: 1212–1219
43 Grove J, Ripke S, Als T D, et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. Nat Genet, 2019, 51: 431–444

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

44 Matoba N, Liang D, Sun H, et al. Common genetic risk variants identified in the SPARK cohort support DDHD2 as a candidate risk gene for autism. Transl Psychiatry, 2020, 10: 265

45 Iossifov I, O'Roak B J, Sanders S J, et al. The contribution of *de novo* coding mutations to autism spectrum disorder. Nature, 2014, 515: 216–221

46 Jiang Y, Sahoo T, Michaelis R C, et al. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for *UBE3A*. Am J Med Genet Pt A, 2004, 131A: 1–10

47 Vorstman J A S, Parr J R, Moreno-De-Luca D, et al. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet, 2017, 18: 362–376

48 Guo H, Bettella E, Marcogliese P C, et al. Disruptive mutations in *TANC2* define a neurodevelopmental syndrome associated with psychiatric disorders. Nat Commun, 2019, 10: 4679

49 Guo H, Li Y, Shen L, et al. Disruptive variants of *CSDE1* associate with autism and interfere with neuronal development and synaptic transmission. Sci Adv, 2019, 5: eaax2166

50 Adhya D, Swarup V, Nagy R, et al. Atypical neurogenesis in induced pluripotent stem cells from autistic individuals. Biol Psychiatry, 2021, 89: 486–496

51 Schafer S T, Paquola A C M, Stern S, et al. Pathological priming causes developmental gene network heterochronicity in autistic subject-derived neurons. Nat Neurosci, 2019, 22: 243–255

52 Courchesne E, Pramparo T, Gazestani V H, et al. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. Mol Psychiatry, 2019, 24: 88–107

53 Rakic P. Neurons in rhesus monkey visual cortex: systematic relation between time of origin and eventual disposition. Science, 1974, 183: 425–427

54 Marchetto M C, Belinson H, Tian Y, et al. Altered proliferation and networks in neural cells derived from idiopathic autistic individuals. Mol Psychiatry, 2017, 22: 820–835

55 D'Arcangelo G, Homayouni R, Keshvara L, et al. Reelin is a ligand for lipoprotein receptors. Neuron, 1999, 24: 471–479

56 Bernier R, Golzio C, Xiong B, et al. Disruptive *CHD8* mutations define a subtype of autism early in development. Cell, 2014, 158: 263–276

57 Krey J F, Paşca S P, Shcheglovitov A, et al. Timothy syndrome is associated with activity-dependent dendritic retraction in rodent and human neurons. Nat Neurosci, 2013, 16: 201–209

58 Pizzo L, Jensen M, Polyak A, et al. Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. Genet Med, 2019, 21: 816–825

59 Lancaster M A, Renner M, Martin C A, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. Nature, 2013, 501: 373–379

60 Pavinato L, Delle Vedove A, Carli D, et al. *CAPRIN1* haploinsufficiency causes a neurodevelopmental disorder with language impairment, ADHD and ASD. Brain, 2023, 146: 534–548

61 Kurtz-Nelson E C, Rea H M, Petriceks A C, et al. Characterizing the autism spectrum phenotype in *DYRK1A*-related syndrome. Autism Res, 2023, 16: 1488–1500

62 Nitarska J, Smith J G, Sherlock W T, et al. A functional switch of NuRD chromatin remodeling complex subunits regulates mouse cortical development. Cell Rep, 2016, 17: 1683–1698

63 Chen G, Yu B, Tan S, et al. *GIGYF1* disruption associates with autism and impaired IGF-1R signaling. J Clin Invest, 2022, 132: e159806

64 Mimura K, Oga T, Sasaki T, et al. Abnormal axon guidance signals and reduced interhemispheric connection via anterior commissure in neonates of marmoset ASD model. NeuroImage, 2019, 195: 243–251

65 Xu Q, Liu Y, Wang X, et al. Autism-associated CHD8 deficiency impairs axon development and migration of cortical neurons. Mol Autism, 2018, 9: 65

66 Montani C, Ramos-Brossier M, Ponzoni L, et al. The X-linked intellectual disability protein IL1RAPL1 regulates dendrite complexity. J Neurosci, 2017, 37: 6606–6627

67 Zaslavsky K, Zhang W B, McCready F P, et al. *SHANK2* mutations associated with autism spectrum disorder cause hyperconnectivity of human neurons. Nat Neurosci, 2019, 22: 556–564

68 Durand C M, Betancur C, Boeckers T M, et al. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

autism spectrum disorders. Nat Genet, 2007, 39: 25–27
69 Reig R, Silberberg G. Multisensory integration in the mouse striatum. Neuron, 2014, 83: 1200–1212
70 Rubenstein J L R, Merzenich M M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. Genes Brain Behav, 2003, 2: 255–267
71 Oberman L M, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Modulation of corticospinal excitability by transcranial magnetic stimulation in children and adolescents with autism spectrum disorder. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 627
72 Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. Dialogues Clin Neurosci, 2012, 14: 281–292
73 Meguro-Horike M, Yasui D H, Powell W, et al. Neuron-specific impairment of inter-chromosomal pairing and transcription in a novel model of human 15q-duplication syndrome. Hum Mol Genet, 2011, 20: 3798–3810
74 Wolff J J, Gu H, Gerig G, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. Am J Psychiatry, 2012, 169: 589–600
75 Kim S, Kim Y E, Song I, et al. Neural circuit pathology driven by *Shank3* mutation disrupts social behaviors. Cell Rep, 2022, 39: 110906
76 Babij R, Ferrer C, Donatelle A, et al. *Gabrb3* is required for the functional integration of pyramidal neuron subtypes in the somatosensory cortex. Neuron, 2023, 111: 256–274.e10
77 Baranova J, Dragunas G, Botellho M C S, et al. Autism spectrum disorder: signaling pathways and prospective therapeutic targets. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41: 619–649
78 Varela-Nallar L, Inestrosa N C. Wnt signaling in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 100
79 Dong F, Jiang J, McSweeney C, et al. Deletion of CTNNB1 in inhibitory circuitry contributes to autism-associated behavioral defects. Hum Mol Genet, 2016, 25: 2738–2751
80 Kwan V, Unda B K, Singh K K. Wnt signaling networks in autism spectrum disorder and intellectual disability. J Neurodev Disord, 2016, 8: 45
81 Platt R J, Zhou Y, Slaymaker I M, et al. *Chd8* mutation leads to autistic-like behaviors and impaired striatal circuits. Cell Rep, 2017, 19: 335–350
82 Wang M, Xian P, Zheng W, et al. Axin2 coupled excessive Wnt-glycolysis signaling mediates social defect in autism spectrum disorders. EMBO Mol Med, 2023, 15: e17101
83 Park G, Jang W E, Kim S, et al. Dysregulation of the Wnt/β-catenin signaling pathway via Rnf146 upregulation in a VPA-induced mouse model of autism spectrum disorder. Exp Mol Med, 2023, 55: 1783–1794
84 Okamoto H, Voleti B, Banasr M, et al. Wnt2 expression and signaling is increased by different classes of antidepressant treatments. Biol Psychiatry, 2010, 68: 521–527
85 Lu Z, Xu S. ERK1/2 MAP kinases in cell survival and apoptosis. IUBMB Life, 2006, 58: 621–631
86 Sun J, Nan G. The extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway in neurological diseases: a potential therapeutic target (Review). Int J Mol Med, 2017, 39: 1338–1346
87 Wen Y, Alshikho M J, Herbert M R. Pathway network analyses for autism reveal multisystem involvement, major overlaps with other diseases and convergence upon MAPK and calcium signaling. PLoS ONE, 2016, 11: e0153329
88 Pucilowska J, Vithayathil J, Pagani M, et al. Pharmacological inhibition of ERK signaling rescues pathophysiology and behavioral phenotype associated with 16p11.2 chromosomal deletion in mice. J Neurosci, 2018, 38: 6640–6652
89 Careaga M, Schwartzer J, Ashwood P. Inflammatory profiles in the BTBR mouse: how relevant are they to autism spectrum disorders? Brain Behav Immun, 2015, 43: 11–16
90 Faridar A, Jones-Davis D, Rider E, et al. Mapk/Erk activation in an animal model of social deficits shows a possible link to autism. Mol Autism, 2014, 5: 57
91 Inoki K, Li Y, Zhu T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. Nat Cell Biol, 2002, 4: 648–657
92 Sánchez-Alegría K, Flores-León M, Avila-Muñoz E, et al. PI3K signaling in neurons: a central node for the control of multiple functions. Int J Mol Sci, 2018, 19: 3725
93 Biever A, Valjent E, Puighermanal E. Ribosomal protein S6 phosphorylation in the nervous system: from regulation to function. Front Mol Neurosci, 2015, 8: 75
94 Puighermanal E, Biever A, Pascoli V, et al. Ribosomal protein S6 phosphorylation is involved in novelty-induced locomotion, synaptic plasticity and mRNA translation. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 419

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

95 Thomas S D, Jha N K, Ojha S, et al. mTOR signaling disruption and its association with the development of autism spectrum disorder. Molecules, 2023, 28: 1889

96 Xing X, Zhang J, Wu K, et al. Suppression of Akt-mTOR pathway rescued the social behavior in Cntnap2-deficient mice. Sci Rep, 2019, 9: 3041

97 Cheroni C, Caporale N, Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. Mol Autism, 2020, 11: 69

98 Volk H E, Kerin T, Lurmann F, et al. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. Epidemiology, 2014, 25: 44–47

99 Ponsonby A L, Symeonides C, Saffery R, et al. Prenatal phthalate exposure, oxidative stress-related genetic vulnerability and early life neurodevelopment: a birth cohort study. Neurotoxicology, 2020, 80: 20–28

100 Caporale N, Leemans M, Birgersson L, et al. From cohorts to molecules: adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. Science, 2022, 375: eabe8244

101 Mitchell M M, Woods R, Chi L H, et al. Levels of select PCB and PBDE congeners in human postmortem brain reveal possible environmental involvement in 15q11-q13 duplication autism spectrum disorder. Environ Mol Mutagen, 2012, 53: 589–598

102 Spearow J L, Doemeny P, Sera R, et al. Genetic variation in susceptibility to endocrine disruption by estrogen in mice. Science, 1999, 285: 1259–1261

103 Ehninger D, Sano Y, de Vries P J, et al. Gestational immune activation and Tsc2 haploinsufficiency cooperate to disrupt fetal survival and may perturb social behavior in adult mice. Mol Psychiatry, 2012, 17: 62–70

104 Fischer M, Reuter J, Gerich F J, et al. Enhanced hypoxia susceptibility in hippocampal slices from a mouse model of rett syndrome. J Neurophysiol, 2009, 101: 1016–1032

105 Hunter J W, Mullen G P, McManus J R, et al. Neuroligin-deficient mutants of *C. elegans* have sensory processing deficits and are hypersensitive to oxidative stress and mercury toxicity. Dis Model Mech, 2010, 3: 366–376

106 Woods R, Vallero R O, Golub M S, et al. Long-lived epigenetic interactions between perinatal PBDE exposure and Mecp2308 mutation. Hum Mol Genet, 2012, 21: 2399–2411

107 Chahrour M, Jung S Y, Shaw C, et al. MeCP2, a key contributor to neurological disease, activates and represses transcription. Science, 2008, 320: 1224–1229

108 Christensen J, Grønborg T K, Sørensen M J, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA, 2013, 309: 1696

109 Qin L, Ma K, Wang Z J, et al. Social deficits in Shank3-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition. Nat Neurosci, 2018, 21: 564–575

110 Ivanov P, Kedersha N, Anderson P. Stress granules and processing bodies in translational control. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2019, 11: a032813

111 Lennox A L, Hoye M L, Jiang R, et al. Pathogenic *DDX3X* mutations impair RNA metabolism and neurogenesis during fetal cortical development. Neuron, 2020, 106: 404–420.e8

112 Duijkers F A, McDonald A, Janssens G E, et al. *HNRNPR* variants that impair homeobox gene expression drive developmental disorders in humans. Am J Hum Genet, 2019, 104: 1040–1059

113 Jia X, Zhang S, Tan S, et al. *De novo* variants in genes regulating stress granule assembly associate with neurodevelopmental disorders. Sci Adv, 2022, 8: eabo7112

114 McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. Biochem Pharmacol, 2014, 87: 162–171

115 Li Z, Zhu Y X, Gu L J, et al. Understanding autism spectrum disorders with animal models: applications, insights, and perspectives. Zool Res, 2021, 42: 800–823

116 Zhao H, Jiang Y, Zhang Y Q. Modeling autism in non-human primates: opportunities and challenges. Autism Res, 2018, 11: 686–694

117 Donovan M, Mackey C S, Platt G N, et al. Social isolation alters behavior, the gut-immune-brain axis, and neurochemical circuits in male and female prairie voles. Neurobiol Stress, 2020, 13: 100278

118 de Abreu M S, Genario R, Giacomini A C V V, et al. Zebrafish as a model of neurodevelopmental disorders. Neuroscience, 2020, 445: 3–11

119 Hope K A, Flatten D, Cavitch P, et al. The *Drosophila* gene sulfateless modulates autism-like behaviors. Front Genet, 2019, 10: 574

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

120 Testard C, Tremblay S, Platt M. From the field to the lab and back: neuroethology of primate social behavior. Curr Opin Neurobiol, 2021, 68: 76–83

121 Hacohen-Kleiman G, Moaraf S, Kapitansky O, et al. Sex-and region-dependent expression of the autism-linked ADNP correlates with social- and speech-related genes in the canary brain. J Mol Neurosci, 2020, 70: 1671–1683

122 Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. Acta Neuropathol, 2017, 134: 537–566

123 Möhrle D, Fernández M, Peñagarikano O, et al. What we can learn from a genetic rodent model about autism. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 109: 29–53

124 Meyza K Z, Blanchard D C. The BTBR mouse model of idiopathic autism—current view on mechanisms. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 76: 99–110

125 Gan P, Patterson M, Watanabe H, et al. Allelic variants between mouse substrains BALB/cJ and BALB/cByJ influence mononuclear cardiomyocyte composition and cardiomyocyte nuclear ploidy. Sci Rep, 2020, 10: 7605

126 Sohal V S, Rubenstein J L R. Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. Mol Psychiatry, 2019, 24: 1248–1257

127 Tabuchi K, Blundell J, Etherton M R, et al. A neuroligin-3 mutation implicated in autism increases inhibitory synaptic transmission in mice. Science, 2007, 318: 71–76

128 Rhine M A, Parrott J M, Schultz M N, et al. Hypothesis-driven investigations of diverse pharmacological targets in two mouse models of autism. Autism Res, 2019, 12: 401–421

129 Cui J, Park J, Ju X, et al. General anesthesia during neurodevelopment reduces autistic behavior in adult BTBR mice, a murine model of autism. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 772047

130 Selimbeyoglu A, Kim C K, Inoue M, et al. Modulation of prefrontal cortex excitation/inhibition balance rescues social behavior in *CNTNAP2*-deficient mice. Sci Transl Med, 2017, 9: eaah6733

131 Parr L A, Modi M, Siebert E, et al. Intranasal oxytocin selectively attenuates rhesus monkeys' attention to negative facial expressions. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38: 1748–1756

132 Kitagawa K, Matsumura K, Baba M, et al. Intranasal oxytocin administration ameliorates social behavioral deficits in a POGZWT/Q1038R mouse model of autism spectrum disorder. Mol Brain, 2021, 14: 56

133 Hörnberg H, Pérez-Garci E, Schreiner D, et al. Rescue of oxytocin response and social behaviour in a mouse model of autism. Nature, 2020, 584: 252–256

134 Peñagarikano O, Lázaro M T, Lu X H, et al. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the *Cntnap2* mouse model of autism. Sci Transl Med, 2015, 7: 271ra8

135 Ahrens A P, Hyötyläinen T, Petrone J R, et al. Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders. Cell, 2024, 187: 1853–1873.e15

136 Li W K, Zhang S Q, Peng W L, et al. Whole-brain *in vivo* base editing reverses behavioral changes in *Mef2c*-mutant mice. Nat Neurosci, 2024, 27: 116–128

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105

Genetic etiology and neurobiological mechanisms of autism spectrum disorders

ZHANG Jing[1,2], JIA XiangBin[1,2], XIA Kun[1,2,3,4,5], GUO Hui[1,2,4,5] & LI JiaDa[1,2,4,5]

1 Center for Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, China;
2 School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013, China;
3 MOE Key Lab of Rare Pediatric Diseases, Central South University, Changsha 410199, China;
4 Hunan Key Laboratory of Animal Models for Human Diseases, Central South University, Changsha 410078, China;
5 Hunan Key Laboratory of Medical Genetics, Central South University, Changsha 410078, China

Autism spectrum disorder is a common neurodevelopmental disorder that seriously affects children's health, characterized by deficits in social interactions and repetitive behavior/restricted interests. There is no effective treatment, which brings heavy burden to society and families. Therefore, it is of great theoretical and practical significance to study the etiology of autism and explore new ways to prevent and cure autism. The causes of autism are complex, and both genetic and environmental factors are involved. Systematic studies on the function of autism risk genes have revealed the underlying neurobiological pathologic mechanisms and involved common signaling pathways of autism. More and more evidence shows that gene-environment interaction plays an important role in the etiology of autism, which will provide a possible new entry point for autism research. In addition, the application of animal models has promoted the rapid development of autism etiology research, and drug development, so it is necessary to develop new animal models. In-depth understanding of the pathogenesis of autism will promote the discovery of biomarkers or therapeutic targets, and provide theoretical basis and necessary support for the "early diagnosis, early warning and early intervention" of autism.

autism spectrum disorder, genetic causes, neural circuits, molecular pathways, animal models

doi: 10.1360/SSV-2024-0105

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2024-0105