

Sinapsitik mielinara: Autismoaren espektroko nahastearen mekanismo integratzaileak

(From synapse to myelin: Integrative mechanisms in autism spectrum disorder)

Irune Ugarte-Arakistain*^{1,2}, María Villafranca-Faus^{1,2}, Carla Peiró-Moreno^{1,2},
Stefano Calovi^{1,2}, María Domercq^{1,2}

¹ Neurozientziak Saila, Euskal Herriko Unibertsitatea (EHU), 48940-Leioa, Espainia

² Achucarro Basque Center for Neuroscience, 48940-Leioa, Espainia

LABURPENA: Autismoaren espektroko nahastea (AEN) etiologia genetiko handiko neuro-garapeneko nahasmen-dua da, gutxi gorabehera munduko biztanleriaren % 1,5-2ri eragiten diona. Ikerketek autismoaren arrisku aleloetako mutazioak sinaptogenesia eta funtzio sinaptikoan erabakigarriak direla ezarri badute ere, azkenaldian ikusi da AENaren etiologia glia-zeluletan ere perturbazio nabarmenak dakartzala, zehazki, oligodendroitoen desberdintzapenean eta mielinizazioan. Berrikuspen honek gaur egungo ebidentziak sintetizatzen ditu, AENari lotutako aldaera arruntek eta arraroei funtzio neuronalean, oligodendroitoen zelula aitzindariaren bereizketan (OPC) eta oligodendroito mielinizatzaile helduen eraketan nola eragiten duten jakiteko. Ikerketen arabera, *Shank3*ren mutazioak mielinaren ultraegitura eta gene-adierazpena kaltetzen du eta *Chd8*ren mutazioek eskualdearekiko espezifikoak den OPCaren desberdintzapena eten eta garuneko substantzia zuria garapenean eragiten dute. Gainera, azken ikerketek adierazten dute OPCen eta parvalbumina-positibo diren interneuronen arteko komunikazio sinaptiko anormalak, GABA-B hartzaileen eta TWEAK bezalako zitokinen bidezkoa denak, garrantzia duela AENaren patogenesia. Prozesu glial eta neuronalak integratuta, berrikuspen honek AENaren fisiopatologiaren eredu osoagoa eskaintzen du, eta mielinizazioa berritzeko eta konektibitate funtzionala hobetzeko glia-zelulei zuzendutako hurbilketa terapeutiko berriak erakusten ditu.

GAKO-HITZAK: Autismoaren espektroko nahastea, mielinizazio-defizitak, oligodendroitoak, neurona-glia interakzioak.

ABSTRACT: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder of high genetic etiology, affecting approximately 1.5-2% of the global population. While very comprehensive research has established that mutations in synaptogenesis and synaptic function, particularly in genes such as *Shank3* and *Chd8*, are crucial, the latest evidence indicates that ASD etiology also involves significant disturbances in glial biology, particularly in oligodendrocyte differentiation and myelination. This review synthesizes current evidence for how common and rare ASD-associated variants affect neuronal function, oligodendrocyte precursor cell (OPC) differentiation, and the formation of mature myelinating oligodendrocytes. *Shank3* mutations are reported to impair myelin ultrastructure and gene expression, and loss-of-function mutations in *Chd8* result in region-specific, severe disruption of OPC maturation and white matter development. Moreover, recent work further indicates the engagement of abnormal bidirectional communication between OPCs and parvalbumin-positive interneurons, via GABA-B receptors and cytokines like TWEAK, in the pathogenesis of ASD. By integrating glial and neuronal processes, the present review offers a more comprehensive model of ASD pathophysiology and points to new directions for glia-targeted therapeutic approaches towards myelination restoration and functional connectivity improvements.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder, myelination deficits, oligodendrocytes, neuron-glia interactions.

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Irune Ugarte-Arakistain, Achucarro Basque Center for Neuroscience UPV/EHU, Barrio Sarriena, s/n (48940 Leioa).  <https://orcid.org/0009-0006-5092-7789>, iugarte040@ikasle.ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Ugarte-Arakistain, Irune; Villafranca-Faus, María; Peiró-Moreno, Carla; Calovi, Stefano; Domercq, María (2026). «Sinapsitik mielinara: Autismoaren espektroko nahastearen mekanismo integratzaileak», *Ekaia*, 49, 2026, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27566>

Jasoa: maiatzak 25, 2025; Onartua: uztailak 23, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Autismoaren espektroko nahasteak (AEN) neuro-garapeneko nahas-mendu nagusi eta konplexuak dira, oinarri genetiko sendodunak eta gizarte komunikazio, interakzio eta jokabide murriztaile edota errepikakor gisa agertzen direnak [1]. Sintomak haurtzaro goiztiarrean azaleratu ohi dira, gizabanakoaren bizitza osoan zehar irauten dutelarik, portaera, kognizio eta garapen fisiologiakoren hainbat alderditan eraginez. Azken bi hamarkadatan, AENaren prebalentziak gorakada nabarmena izan du. Gaur egun, gutxi gorabehera munduko biztanleriaren % 1,5-2ri eragiten dio, 70 milioi pertsonari baino gehiagori diagnostikatu baitzaie. Prebalentziaren gorakada diagnostikoaren hobekuntza eta sindromearen kontzientzia areagotzearen ondorio da [2]. AENaren ezaugarri epidemiologiko aipagarrienetako bat generokako adierazpenen arteko aldea da, gizonen eta emakumeen arteko diagnostiko-ratioa 4:1ekoa baita [3]. Aldearen arrazoia guttiz ezaguna ez bada ere, litezkeen azalpenak dira, batetik, sexu-kromosomei lotutako gene-adierazpenen desberdintasunak eta, bestetik, suszeptibilitatea modula dezaketen eragin hormonalak [4].

Nahiz eta AENari lotutako mutazioek neuronetan eta sinapsi kitzikatzaileetan duten eragina asko aztertu den, oraindik ez dira oligodendrozi-toen leinuan eta mielinizazioan dituzten ondorioak guztiz ezagutzen. Hala ere, zazpi animalia-eredu desberdinen analisi transkriptomiko integratzaile batek eta AENa izandako gizakumeen postmortem laginek oligodendrozi-toen (OL) disregulazioa eta mielina-defizitak hauteman zituzten, eta hala iradoki zuten OL leinu zelularren akatsak AENaren fisiopatologiaren parte izan zitezkeela [5].

2. ETIOLOGIA ETA SEINALIZAZIO MEKANISMO NEUROBIOLOGIKOAK

AENaren etiologia polifazetikoa da, predisposizio genetikoaren, ingurumen-faktoreen eta immunitate-sistemaren elkarrekintza konplexua inplikatzeko duena [6-8]. Bikien eta familien ikerketek frogatzen dute autismoak genetikaren ekarpen garrantzitsua duela, heredagarritasuna % 40-90 bi-tartekoa dela estimatzen baitute [9]. Ikerketa epidemiologiko eta molekularrek iradokitzen dute AENaren ekarpen genetikoak delezio-aldaera arraroen eta arrisku txikiko alelo ugariren konbinazioaren emaitza dela [10]. Hala ere, ingurumen-faktoreek (besteak beste, jaio aurretiko infekzioekiko esposizioak, neurotoxinek edota amaren haurdunaldiko aktibazio immu-neak) arriskua areagotzen dute, fetuaren garunaren garapenaren aldi kritikoetan batez ere [11].

Gene-aurkikuntzan izandako lehen arrakastek mutazioen propietate orokorrak erakutsi zituzten berehala, esaterako, AENa garatzeko arrisku-

geneek kodetutako proteina gehienek egitura eta funtzio sinaptikoan edo kromatinaren aldaketan eta gene-adierazpenaren erregulazioan parte hartzen dutela [12]. Hainbat arrisku-gene identifikatu dira AENean, nahiz eta kasu gehienetan gene bat baino gehiago diren haren erantzule: *Shank3*, *Nlgn3*, *Chd8*, *Pten*, *Scn2a*, *Gabra3*, besteak beste [13]. AENak bi azpimota dituela uste da: sindromikoa eta ez-sindromikoa. Autismo sindromikoan AEN izateaz gain, sindrome espezifiko jakinak ezaugarritzen dituzten anomalia fisikoak, neurologikoak edo neurogarapenekoak agertzen dira. Ohiko adibideak dira X hauskorren sindromea, Rett sindromea, esklerosi tuberkulosoaren konplexua eta Down sindromea [14]. Ez-sindromikoan, aldiz, ez da beste asaldura neurologiko edo sindrome batzuekin lotzen, baizik eta AENaren ezaugarriekin [15]. Autismo ez-sindromikoak *idiopatikoa* izenez ere ezagutzen dira, eta autismo kasu gehienak biltzen ditu,

Aipatu bezala, AENaren adierazpenean generoen artean dagoen aldea fenomeno konplexua da, faktore biologikoen zein diagnostiko-irizpideen mugak barne hartzen dituen. Autismoa gizonezkoetan emakumezkoetan baino lau aldiz gehiago diagnostikatzen den arren, litekeena da diagnostikoen mugek eragindakoa izatea desberdintasuna. Izan ere, laginetatik lortutako datuetatik abiatuta AENa hautematea zailagoa da emakumeetan gizonezkoenetan baino, zeren emakumeek sintoma sotilagoak baitituzte edo kamuflaje sozialeko estrategiak erabiltzen baitituzte. Horren ondorioz, beranduago diagnostikatzen zaie emakume askori, edota diagnostikatu gabe geratzen dira [16]. Ikuspegi biologikotik, hainbat hipotesi proposatu dira desberdintasuna azaltzeko; «emakumeen babes-efektua» aldeztu dute, hots, emakumeek karga genetiko edo mutazional handiagoa beharko luketela autismoa garatzeko. Baina oraindik ez dago ebidentziarik desberdintasunak eragiten dituzten mekanismo biologikoak zein diren esateko, eta onartzen da faktore genetiko, hormonal eta sozialen arteko elkarrekintza konplexua dela [17].

3. OLIGODENDROZITOEN DESBERDINTZAPEN- ETA MIELINIZAZIO-DEFIZITAK

Oligodendrozitoen zelula aitzindariak (OPC) nerbio-sistema zentral-leko substantzia gris zein zuriko zelula espezializatuak dira, eta garuneko zelula guztien % 5-8 dira [18]. Zelula horien funtzio nagusia da OL helduetan bereiztea neuronen axoiak estaltzen dituen mielina-zorroa eratzeko eta bulkada elektrikoaren transmisio azkar eta eraginkorra ahalbidetzeko. OLen desberdintzapena eta mielina-mintzaren sintesia berezko transkripzio-sare batek zehazten ditu [19]. OL leinuko zelulek oligodendrozitoen 2 transkripzio faktorea (OLIG2) garapenean zehar adierazten dute. Baina, OPCen desberdintzapena hasten den heinean, OPCen markatzaile espezifikoaren adierazpena galdu, eta mielinarekin lotutako proteinak adierazten hasten dira, adibidez, 2', 3'-nukleotido zikliko 3'-fosfodiesterasa (CNP) eta

poliposis coli adenomatosoa (APC edo CC1) markatzaileak. Behin desberdintzapen terminala jasanda, OL mielinizatzaileek mielinaren proteinekin erlazionatutako mintz-markatzaileak adierazten dituzte, hala nola mielinarekin lotzen den proteina (MBP) eta proteina proteolipidoa (PLP) [20]. OPCak OL helduetara polarizatu ondoren, kromatina aktiboak mielinizazioaren aldeko geneen transkripzioa ahalbidetzen du, hala nola *Myrf* eta *Sox10* geneena; aldi berean, mielinaren gene inhibitzaileen adierazpena erreprimitzen da, *E2f4* eta *Yy1* geneena barne [21]. Mielinizazioan duten funtzioez gain, OPCak egoera proliferatiboan mantentzen dira bizitza osoan zehar, eta seinale sinaptikoak jasoz gai dira neuronen jarduera detektatzeko, glutamato, GABA eta halako neurotransmisoreei erantzunez [22].

Bestalde, parbalbumina positiboak (PV⁺) diren interneuronak bulkada azkarreko interneurona GABAergiko azpipopulazioa dira, batez ere garun-kortexean eta hipokanpoan kokatzen direnak [23]. Interneurona GABAergiko inhibitzaileak sailkatzeko, neuromodulatzailerik gisa edo kaltetuak lotzeko proteina gisa funtzionatzen duten hainbat proteina txikiren koadierazpenen oinarritu daiteke. Ca²⁺-arekin lotzen den parvalbuminak (PV proteina), zeinak gizakietan gutxi gorabehera 12 kDa duen, Ca²⁺ bahiketa-tasa handitzen du, Ca²⁺ maila presinaptikoak murrizten ditu, epe laburreko plastikotasun sinaptikoa modulatu eta erraztasun metatua eragozten du [24]. Interneurona horiek funtsezko zeregina dute neuronen jardueraren sinkronizazioan eta gamma oszilazioen sorreran, prozesamendu kognitibo eta sentsorialerako beharrezkoak baitira. Horrez gain, PV⁺ interneuronak neurona-sareen kitzikapenaren eta inhibizioaren arteko oreka mantentzeko erabakigarriak dira, garunaren plastikotasuna eta funtzio kortikala erregulatzen dutelako [24]. Azken horiek funtsezkoak dira goi-mailako prozesu kognitiboetarako, hala nola arretarako, lan-oroimenerako eta pertzepzio sentsorialerako [25].

Ikerketa batzuek nabarmentzen dute OPCak garapen goiztiarrean interneuronekin konexio sinaptikoak eratzen hasten direla. Aldi horretan, interneuronen apoptosiaren hazkunde nabarmena gertatzen da, eta, ondoren, interneuronen eta OPCen arteko konektibitatearen hobekuntza azkarra gertatzen da. Elkarrekintza horrek OLen produkzioaren gorakada eta neuronen arteko mielinizazioaren hastapena eragiten ditu, OPCek adierazitako GABA-A eta GABA-B hartzailerik bidez erregulatuta [18]. Interneurona kortikalen mielinizazioa, bereziki PV⁺ diren interneuronena [23], funtsezkoa da jarduera kortikal lokala modulatzeko eta, beraz, portaera-funtzio egokia bultzatzeko. Hala, garapen goiztiarrean, OPCek GABA-B hartzailerik bidez interneuronen aktibitatea detektatzen dute, eta interneuronen dentsitatea erregulatzen dute apoptosiaren tumore-nekrosi faktore inductorrean (TWEAK) askatuz. Seinalizazio-bide hori eteteak, OPCetan GABA-B hartzailerik delezio genetikoaren bidez eta TWEAKen askapena murriztuta, PV⁺ interneuronen gainmetaketa eragiten du. Hala ere, gehiegizko interneurona-populazio

hori hipoaktiboa da, izan ere, garapenean zehar OPCekin gutxiago interakzionatzen du, mielina-zorro kaltetuak agerrarazten direlarik [26].

Horren harira, ikerketa zabal batek erakutsi du *Shank3*ren hainbat mutaziok neuronen arteko transmisio sinaptikoa asaldatzen dutela. *Shank3* proteina neurona kitzikatzaileen arraildura postsinaptikoan (PSD) adierazten da, PSD proteina nagusiekin elkarreraginean, glutamato-hartzaileak aktinazko harizpiekin lotzen dituen konplexu bat osatzeko. Glutamato hartzaileak ezinbestekoak dira neuronen komunikaziorako eta neuronen axoi-OL seinaleztapenerako [27]. InsG3680 *Shank3* sagu-ereduak *Shank3* genean txertatutako guanina hondarra du, mutatutako giza genean bezala, eta horrek *Shank3* proteinaren beherazko erregulazio nabarmena eragiten du. Eredu horretan ikusi zuten OL-populazioa areagotzen zela, mielinarekin lotutako gene-transkripzioa eta proteina-maila asko murrizten zirela, mielinaren ultraegitura anormala agertzen zela eta mielinarekin lotutako defizit fisiologiko eta konduktualak gertatzen zirela. Azkenik, InsG3680 OPCetan *Shank3*ren adierazpena berreskuratuta, lortu zen glutamato hartzaileen zein proteina postsinaptikoen adierazpena emendatzea. Horrek adierazten du *Shank3* berrezartzeak eragin positiboa izan dezakeela OPCen proteina sinaptikoen ingurunean eta, ondorioz, funtzio sinaptikoa eta konektibitatea hobetu daitezkeela [28].

Azken ikerketek [29] *Chd8*ak neuronen garapenean duen rol kritikoa nabarmendu dute, zelula-populazio desberdinekiko espezifikoa diren *Chd8* sagu mutanteen ereduak frogatu baitzuten *Chd8a* beharrezkoa dela OPCak intrinsikoki garatzeko eta diferentziatzeko. Hala, *Chd8 knockout* saguek, zeinetan *Chd8a* OL leinuko zeluletan bakarrik dagoen delezio-natuta, jaio ondotik ez zuten 21 egun baino gehiago irauten, hau da, mielinizazio garai gorena baino gehiago, iradokiz *Chd8*aren funtzio-galerak mielinaren sorreran eten larriak eragiten dituela. Behaketa horiek *Chd8* mutazioak daramatzaten AEN indibiduen mielinizazio-defizitak OL leinuaren barruko akats zelular autonomo baten ondorio izan daitezkeela adierazten dute. Ondorengo analisiak agerian utzi zuten nerbio-sistema zentrolean *Chd8k* OPCen mantentze eta desberdintzapenean duen eginkizuna eskualde-espezifikoa dela. Garunean, *Chd8* delezioak selektiboki PDGFR α ⁺ OPCetatik OL helduetara desberdintzea kaltetu zuen, baina berdin eutsi zion OPCen hasierako eraketari. Garatzen ari zen bizkarrezurmuinean, ordea, *Chd8* delezioak OPCen desberdintzapena oztopatu zuen eta OPCen ugalketa eta biziraupena eten zituen, eta, hala, OLen gabezia ia erabatekoa ekarri zuen garapenean zehar [30].

4. EZTABAIDA ETA ONDORIOAK

AENa garuneko konektibitatean gertatutako alterazioen ondorioa dela hipotetizatu bada ere, ez da guztiz ezagutzen zein diren substantzia zuria-

ren asaldurak eragiten dituzten mekanismoak. Giza garunaren mielinazioa bizitza guztian zehar gertatzen den prozesua da. Garapenean zehar, mielinizazioaren unea kritikoa da, mielinak neurona-sareen axoi-egitura eta kable tankerako patroia egonkortzen baititu [31]. Garun-kortexaren garapenari buruzko azken ikerketek zelulen interakzioak eta migrazioak neurona-zirkuituen eta konektibitatearen konfigurazioan duten garrantzia azpimarratzen dute. Interneuronen zein OPCen migrazioa eta kokalekua estuki koordinatutako prozesuak dira, kortexaren antolaketa laminar egokia bermatzeaz gain heltze neuralerako funtsezkoak baitira. Migrazioaldi horiek garapen bidean dauden neurona-populazioen eta glia-zelulen arteko elkarrekintza kritikorako leihoak sortzen dituzte, besteak beste, interneuronen eta OPCen arteko kontaktu sinaptikoak ezartzeko [32].

Interakzio horien disrupzioek, hala nola AENean hipotetizatutakoek, ondorio sakonak izan ditzakete, bai interneuronen funtzioan, bai OLen desberdintzapenean. Izan ere, AENA duten animalia-ereduetan, OL leinu zein mielinizazio-defizitak bat datoz asaldura sentorialekin, neuronen gamma-oszilazioen disrupzioarekin eta PV⁺ interneuronen kitzikapen mailaren eta mielinizazioaren murrizpenarekin. Interneuronen mielinizazioa seinalizazio inhibitzailearen sinkronizaziorako eta zehaztasunerako funtsezkoa izanda, prozesu honen defizitek kitzikapenaren eta inhibizioaren arteko desorekari eta AENean ikusitako neurona-sarearen konektibitateari eragin diezaiekete [33]. Halere, PV⁺ interneuronen hipomielinizazioa eta defizit sentorialak modu eraginkorrean berreskuratu litezke klemastina farmako promielinizatzaileen bitartez. Klemastina, H1 histaminaren antagonista, propietate antikolinergikoak dituen farmakoa da, eta azken urteotan frogatu da klemastinazko tratamenduak substantzia zuri eta grisean OLen desberdintzapena areagotzen duela garapenean zehar. Horrek iradokitzen du OLen eta interneuronen arteko elkarrekintza potentziatzeak (OLen desberdintzapena edota biziraupena emendatuz, adibidez) modu kritikoan laguntzen duela AENA duten sagu-ereduetan ikusitako disfuntzio sentorialean eta hipomielinizazioan [34, 35].

Laburbilduz, nahiz eta AENA batez ere disfuntzio neuronal eta sinaptikoa aztertuz ikertu den, geroz eta ebidentzia gehiagok frogatzen du OL leinuko zeluletako defizitak eta mielinizazioak zeregin garrantzitsua dutela AENaren patologian. Adibidez, AENaren arrisku-geneen mutazioek (esaterako, *Shank3* eta *Chd8* geneenak) egitura eta funtzio sinaptikoa kolokan jartzen dituzte, OPCaren desberdintzapenarekin eta mielinaren sorrerarekin batera. Guztira, aurkikuntza horiek AENaren etiologiaren ikuspegi zabalago eta integratzaileago baten beharra nabarmentzen dute, eta era berean erakusten dute neuronen eta glia-zelulen arteko elkarrenergia AENaren elementu kritikoak direla. Ikuspegi berri honek bidea errazten die mielinizazioaren asaldurak foku dituztenen eta AENA dutenen arteko koordinazioa errazteko diseinatutako estrategia terapeutiko berriei.

ESKER ONAK

Lan honek SFARI fundazioaren eta Espainiako Zientzia eta Berrikuntza Ministerioaren dirulaguntzak izan zituen (PID2022-138276OB-I00; M.D.). IU-Ak Eusko Jaurlaritzako Ikasiker beka izan zuen.

BIBLIOGRAFIA

- [1] RUTTER, M. 1978. «Diagnosis and definition of childhood autism». *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, **8**(2), 139-161. <https://doi.org/10.1007/BF01537863>
- [2] MORALES HIDALGO, P., VOLTAS MORESO, N., eta CANALS SANS, J. 2021. «Autism spectrum disorder prevalence and associated sociodemographic factors in the school population: EPINED study». *Autism: The International Journal of Research and Practice*, **25**(7), 1999-2011. <https://doi.org/10.1177/13623613211007717>
- [3] LOOMES, R., HULL, L., eta MANDY, W. P. L. 2017. «What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **56**(6), 466-474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- [4] WERLING, D. M., eta GESCHWIND, D. H. 2013. «Understanding sex bias in autism spectrum disorder». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**(13), 4868-4869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301602110>
- [5] PHAN, B. N., BOHLEN, J. F., DAVIS, B. A., YE, Z., CHEN, H. Y., MAYFIELD, B., SRIPATHY, S. R., CERCEO PAGE, S., CAMPBELL, M. N., SMITH, H. L., GALLUP, D., KIM, H., THAXTON, C. L., SIMON, J. M., BURKE, E. E., SHIN, J. H., KENNEDY, A. J., SWEATT, J. D., PHILPOT, B. D., JAFFE, A. E., MAHER, B. J. 2020. «A myelin-related transcriptomic profile is shared by Pitt-Hopkins syndrome models and human autism spectrum disorder». *Nature Neuroscience*, **23**(3), 375-385. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0578-x>
- [6] DE LA TORRE-UBIETA, L., WON, H., STEIN, J. L., eta GESCHWIND, D. H. 2016. «Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics». *Nature Medicine*, **22**(4), 345-361. <https://doi.org/10.1038/nm.4071>
- [7] MANDY, W., eta LAI, M. C. 2016. «Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, **57**(3), 271-292. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12501>
- [8] ONORE, C., CAREAGA, M., eta ASHWOOD, P. 2012. «The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism». *Brain, Behavior, and Immunity*, **26**(3), 383-392. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.007>
- [9] ROSENBERG, R. E., LAW, J. K., YENOKYAN, G., MCGREADY, J., KAUFMANN, W. E., eta LAW, P. A. 2009. «Characteristics and concordance of autism

- spectrum disorders among 277 twin pairs». *Archives of Pediatrics eta Adolescent Medicine*, **163**(10), 907-914. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.98>
- [10] 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>
- [11] PATEL, S., MASI, A., DALE, R. C., WHITEHOUSE, A. J. O., POKORSKI, I., ALVARES, G. A., *et al.* 2018. «Social impairments in autism spectrum disorder are related to maternal immune history profile». *Molecular Psychiatry*, **23**(8), 1794-1797. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.201>
- [12] QUESNEL-VALLIÈRES, M., WEATHERITT, R. J., CORDES, S. P., *eta* BLENCOWE, B. J. 2019. «Autism spectrum disorder: insights into convergent mechanisms from transcriptomics». *Nature Reviews. Genetics*, **20**(1), 51-63. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0066-2>
- [13] LIU, X., CAMPANAC, E., CHEUNG, H. H., ZIATS, M. N., CANTEREL-THOUENON, L., RAYGADA, M., BAXENDALE, V., PANG, A. L., YANG, L., SWEDO, S., THURM, A., LEE, T. L., FUNG, K. P., CHAN, W. Y., HOFFMAN, D. A., *eta* RENNERT, O. M. 2017. «Idiopathic Autism: Cellular and Molecular Phenotypes in Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons». *Molecular Neurobiology*, **54**(6), 4507-4523. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9961-8>
- [14] SESTAN, N., *eta* STATE, M. W. 2018. «Lost in Translation: Traversing the Complex Path from Genomics to Therapeutics in Autism Spectrum Disorder». *Neuron*, **100**(2), 406-423. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.015>
- [15] DE RUBEIS, S., HE, X., GOLDBERG, A. P., POULTNEY, C. S., SAMOCHA, K., CICEK, A. E., *et al.* 2014. «Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism». *Nature*, **515**(7526), 209-215. <https://doi.org/10.1038/nature13772>
- [16] WERLING, D. M., *eta* GESCHWIND, D. H. 2013. «Understanding sex bias in autism spectrum disorder». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**(13), 4868-4869. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301602110>
- [17] WERLING, D. M. 2016. «The role of sex-differential biology in risk for autism spectrum disorder». *Biology of Sex Differences*, **7**, 58. <https://doi.org/10.1186/s13293-016-0112-8>
- [18] BALIA, M., BENAMER, N., *eta* ANGULO, M. C. 2017. «A specific GABAergic synapse onto oligodendrocyte precursors does not regulate cortical oligodendrogenesis». *Glia*, **65**(11), 1821-1832. <https://doi.org/10.1002/glia.23197>
- [19] BERCURY, K. K., *eta* MACKLIN, W. B. 2015. «Dynamics and mechanisms of CNS myelination». *Developmental Cell*, **32**(4), 447-458. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.016>
- [20] HORNIG, J., FRÖB, F., VOGL, M. R., HERMANS-BORGMEYER, I., TAMM, E. R. *eta* WEGNER, M. 2013. «The transcription factors Sox10 and Myrf define an essential regulatory network module in differentiating oligodendrocytes». *PLoS Genetics*, **9**(10), e1003907. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003907>

- [21] BUJALKA, H., KOENNING, M., JACKSON, S., PERREAU, V. M., POPE, B., HAY, C. M., MITEW, S., HILL, A. F., LU, Q. R., WEGNER, M., SRINIVASAN, R., SVAREN, J., WILLINGHAM, M., BARRES, B. A. eta EMERY, B. 2013. «MYRF is a membrane-associated transcription factor that autoproteolytically cleaves to directly activate myelin genes». *PLoS Biology*, **11**(8), e1001625. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001625>
- [22] ALMEIDA, R. G., eta LYONS, D. A. 2017. «On myelinated axon plasticity and neuronal circuit formation and function». *The Journal of Neuroscience*, **37**(42), 10023-10034. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3185-16.2017>
- [23] MICHEVA, K. D., WOLMAN, D., MENSCH, B. D., PAX, E., BUCHANAN, J., SMITH, S. J., eta BOCK, D. D. 2016. «A large fraction of neocortical myelin ensheathes axons of local inhibitory neurons». *eLife*, **5**, e15784. <https://doi.org/10.7554/eLife.15784>
- [24] DUBEY, M., PASCUAL-GARCIA, M., HELMES, K., WEVER, D. D., HAMADA, M. S., KUSHNER, S. A., eta KOLE, M. H. P. 2022. «Myelination synchronizes cortical oscillations by consolidating parvalbumin-mediated phasic inhibition». *eLife*, **11**, e73827. <https://doi.org/10.7554/eLife.73827>
- [25] GONZALEZ-BURGOS, G., CHO, R. Y., eta LEWIS, D. A. 2015. «Alterations in cortical network oscillations and parvalbumin neurons in schizophrenia». *Biological Psychiatry*, **77**(12), 1031-1040. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.03.010>
- [26] FANG, L. P., ZHAO, N., CAUDAL, L. C., CHANG, H. F., ZHAO, R., LIN, C. H., et al. 2022. «Impaired bidirectional communication between interneurons and oligodendrocyte precursor cells affects social cognitive behavior». *Nature Communications*, **13**(1), 1394. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29020-1>
- [27] MONTEIRO, P., eta FENG, G. 2017. «SHANK proteins: roles at the synapse and in autism spectrum disorder». *Nature Reviews. Neuroscience*, **18**(3), 147-157. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.183>
- [28] FISCHER, I., SHOHAT, S., LEICHTMANN-BARDOGO, Y., NAYAK, R., WIENER, G., ROSH, I., et al. 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>
- [29] PLATT, R. J., ZHOU, Y., SLAYMAKER, I. M., SHETTY, A. S., WEISBACH, N. R., KIM, J. A., et al. 2017. «Chd8 Mutation Leads to Autistic-like Behaviors and Impaired Striatal Circuits». *Cell Reports*, **19**(2), 335-350. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.052>
- [30] ZHAO, C., DONG, C., FRAH, M., DENG, Y., MARIE, C., ZHANG, F., et al. 2018. «Dual Requirement of CHD8 for Chromatin Landscape Establishment and Histone Methyltransferase Recruitment to Promote CNS Myelination and Repair». *Developmental Cell*, **45**(6), 753-768.e8. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.05.022>
- [31] KHANBABAELI, M., HUGHES, E., ELLEGOOD, J., QIU, L. R., YIP, R., DOBRY, J., MURARI, K., LERCH, J. P., RHO, J. M., eta CHENG, N. 2019. «Precocious

- myelination in a mouse model of autism». *Translational Psychiatry*, **9**(1), 251. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0590-7>
- [32] SILVA, C. G., PEYRE, E., eta NGUYEN, L. 2019. «Cell migration promotes dynamic cellular interactions to control cerebral cortex morphogenesis». *Nature Reviews Neuroscience*, **20**(6), 318-329. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0148-y>
- [33] YIZHAR, O., FENNO, L. E., PRIGGE, M., SCHNEIDER, F., DAVIDSON, T. J., O'SHEA, D. J., SOHAL, V. S., GOSHEN, I., FINKELSTEIN, J., PAZ, J. T., STEHFEST, K., FUDIM, R., RAMAKRISHNAN, C., HUGUENARD, J. R., HEGEMANN, P. eta DEISSEROTH, K. 2011. «Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction». *Nature*, **477**(7363), 171-178. <https://doi.org/10.1038/nature10360>
- [34] PALMA, A., CHARA, J. C., MONTILLA, A., OTXOA-DE-AMEZAGA, A., RUÍZ-JAÉN, F., PLANAS, A. M., MATUTE, C., PÉREZ-SAMARTÍN, A. eta DOMERCQ, M. 2022. «Clemastine Induces an Impairment in Developmental Myelination». *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, 841548. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.841548>
- [35] HE, Y., LI, J., ZHENG, W., LIU, J., DONG, Z., YANG, L., TANG, S., ZOU, Y., GAO, T., YANG, Y., MO, Z., WANG, S., HE, Y., TANG, C., LUO, J., ZHAO, J., GUO, G., LI, H. eta XIAO, L. 2025. «Hypomyelination in autism-associated neuroligin-3 mutant mice impairs parvalbumin interneuron excitability, gamma oscillations, and sensory discrimination». *Nature Communications*, **16**(1), 6382. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61455-0>