

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}

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

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

LABURPENA: Autismoaren espektroko nahastea (AEN) etiologia genetiko handiko neuro-garapeneko nahasmendua da, gutxi gorabehera munduko biztanleriaren % 1,5–2ri eragiten diona. Ikerketek autismoaren arrisku aleloetako mutazioak sinaptogenesian eta funtzio sinaptikoan erabakigarriak direla ezarri badute ere, azkenaldian AENaren etiologia zelula glialetan ere perturbazio nabarmenak dakartzala ikusi da, hots, oligodendrozitoen desberdintzapen eta mielinizazioan. Berrikuspen honek gaur egungo ebidentziak sintetizatzen ditu, AENari lotutako aldaera arruntek eta arraroek funtzio neuronalean, oligodendrozitoen zelula aitzindarien bereizketan (OPC) eta oligodendrozito mielinizatzaile helduen eraketan nola eragiten duten jakiteko. *Shank3*ren mutazioak mielinaren ultraegitura eta gene-adierazpena kaltetzen duela adierazten da. *Chd8*ren mutazioek eskualdearekiko espezifikoa den OPCaren desberdintzapena eten eta garuneko substantzia zuriaren garapenean eragiten duten bitartean. Gainera, azken ikerketek OPC eta parvalbumina-positibo diren interneuronen arteko komunikazio sinaptiko anormalak, GABA-B hartzaileen eta TWEAK bezalako zitokinen bidez, AENaren patogenesian duen garrantzia adierazten dute. Prozesu glial eta neuronalak integratuta, berrikuspen honek AENaren fisiopatologiaren eredu osoagoa eskaintzen du. Mielinizazioa eta konektibitate funtzionalaren hobekuntza lehenetsita, glia zelulei zuzendutako hurbilketa terapeutiko berriak seinatzen dituena.

HITZ GAKOAK: Autismoaren espektroko nahastea, mielinizazio defizitak, oligodendrozitoak, 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 synthesises 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

1

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

Nola aipatu / How to cite: (Adibidea:) Ugarte-Arakistain, Irune; Villafranca-Faus, María; Peiró-Moreno, Carla; Calovi, Stefano; Domercq, María.(2025). << Sinapsitik mielinara: Autismoaren espektroko nahastearen mekanismo integratzaileak>>, *Ekaia*, 49, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27566>)

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

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

1. SARRERA

Autismoaren espektroko nahasteak (AEN) neuro-garapeneko nahasmendu 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 pertsona baino gehiago diagnostikatu baitira. Prebalentziaren gorakada diagnostikoaren hobekuntza eta sindromearen kontzientzia areagotzearen ondorioa da [2]. AENaren ezaugarri epidemiologiko aipagarrienetako bat bere genero adierazpen ezberdintasuna da, gizonen eta emakumeen arteko diagnostiko ratioa 4:1ekoa izanik [3]. Desberdintasun honen arrazoia guztiz ezaguna ez bada ere, azalpen potentzialen artean sexu-kromosomei lotutako gene-adierazpenaren desberdintasunak eta suszeptibilitatea modulatu dezaketen eragin hormonalak daude [4].

AENari lotutako mutazioen eragina neuronetan eta sinapsi kitzikatzailleetan asko aztertu bada ere, oraindik ez dira oligodendrozitoen leinuan eta mielinizazioan dituzten ondorioak guztiz ezagutzen. Hala ere, zazpi animalia-eredu desberdinen analisi transkriptomiko integratzaile batek eta AEN duten pertsonen giza postmortem laginek oligodendrozitoen (OL) disregulazioa eta mielina-defizitak nabarmendu zituen, OL leinu zelularren akatsak AENaren fisiopatologiaren parte izan zitezkeela iradokiz [5].

2. ETIOLOGIA ETA SEINALIZAZIO MEKANISMO NEUROBIOLOGIKOAK

AENaren etiologia polifazetikoa da, predisposizio genetiko, ingurumen-faktore eta immunitate-sistemaren elkarrekintzen arteko interakzio konplexua inplikatzeko duena [6-8]. Biki eta familia ikerketek autismoak ekarpen genetiko garrantzitsua duela frogatzen dute, heredagarritasuna % 40-90 bitartekoa dela estimatuz [9]. Ikerketa epidemiologiko eta molekularrek AENaren ekarpen genetikoak delezio aldaera arraro eta arrisku txikiko alelo ugariren konbinazioaren emaitza dela iradokitzen dute [10]. Hala ere, ingurumen-faktoreek, besteak beste, jaio aurretiko infekzioekiko esposizioa, neurotoxinak edota amaren aktibazio immunea haurdunaldian zehar, arriskua are gehiago konposatzen dute, fetuaren garunaren garapenaren aldi kritikoetan batez ere [11].

Gene-aurkikuntzaren lehen arrakastek berehala mutazioen propietate orokorrak erakutsi zituzten, hala nola, AENaren arrisku-geneek kodetutako proteina gehienek egitura eta funtzio sinaptikoan edo

kromatinaren aldaketan eta gene-adierazpenaren erregulazioan parte hartzen dutela [12]. AENaren kasu gehien erantzule gene bakarra ez bada ere, hainbat arrisku gene identifikatu dira: *Shank3*, *Nlgn3*, *Chd8*, *Pten*, *Scn2a* eta *Gabra3* besteak beste [13]. AENak bi azpimota dituela uste da: sindromiko eta ez-sindromikoa. Autismo sindromikoan AEN izateaz gain, sindrome espezifiko baten ezaugarri diren anomalia fisiko, neurologiko edo neurogarapeneko anomaliak agertarazten dira. Ohiko adibideak dira X hauskorren sindromea, Rett sindromea, esklerosi tuberkulosoaren konplexua eta Down sindromea [14]. Ez-sindromikoak, aldiz, idiopatikotzat ere ezagutzen direnak eta autismo kasu gehiengoa hartzen dituenak, ez da beste asaldura neurologiko edo sindromeekin lotzen, baizik eta AENaren ezaugarriekin [15].

Aipatu bezala, AENaren genero adierazpen desberdina fenomeno konplexua da, faktore biologiko zein diagnostiko-irizpideen mugak barne hartzen dituenak. Autismoa gizonezkoetan emakumezkoetan baino lau aldiz gehiago diagnostikatzen den arren, desberdintasun hori diagnostiko mugek eragindakoa izan daiteke. Izan ere, gizonezkoen laginetatik lortutako datuetatik abiatuta, sintoma sotilagoak dituzten edo kamuflaje sozialeko estrategiak erabiltzen dituzten emakumeak hautematea zailagoa da. Horren ondorioz, emakume askoren diagnostikoa beranduago edota diagnostikatu gabe geratzen dira [16]. Ikuspegi biologikotik, desberdintasun horiek azaltzeko hainbat hipotesi proposatu dira, hots, “emakumeen babes-efektua”, non emakumeek karga genetiko edo mutazional handiagoa beharko luketen autismoa garatzeko. Baina, oraindik ez dago ebidentziarik ezberdintasun horien mekanismo biologikoak zeintzuk diren esateko, eta faktore genetiko, hormonal eta sozialen arteko elkarrekintza konplexua dela onartzen da [17].

3. OLIGODENDROZITOEN DIFERENTZIAZIO ETA MIELINIZAZIO DEFIZITAK

Oligodendrozitoen zelula aitzindariak (OPC) nerbio-sistema zentralerako substantzia gris zein zuriko zelula espezializatuak dira, garuneko zelula guztien % 5-8a izanik [18]. Zelula hauen funtzio nagusia OL helduetan bereiztea da, neuronen axoiak estaltzen dituen mielina-zorroa eratzeko eta beraz, bulkada elektrikoaren transmisio azkar eta eraginkorra ahalbidetzeko. OLen desberdintzapena eta mielina mintzaren sintesia berezko transkripzio sare batek zehazten ditu [19]. OLen leinuko zelulek oligodendrozitoen 2 transkripzio faktorea (OLIG2) garapenaren zehar adierazten dute. Baina, OPCak desberdintzatzen hasten diren heinean, OPCen markatzaile espezifikoaren adierazpena galdu eta mielinarekin lotutako proteinak adierazten hasten dira 2', 3'-nukleotido zikliko 3'-fosfodiesterasa (CNP) eta poliposis coli adenomatosoa (APC edo CC1) markatzaileak bezala. Behin diferentziazio 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*; aldi berean, mielinaren gene inhibitzaileen adierazpena erreprimitzen direlarik, *E2f4* eta *Yy1* barne [21]. Mielinizazioan duten funtzioez gain, OPCak egoera proliferatiboan mantentzen dira bizitza osoan zehar eta seinale sinaptikoak jasoz neuronen jarduera detektatzeko gai dira, glutamato eta GABA bezalako neurotransmisoreei erantzunez [22].

Bestalde, parvalbumina positiboak (PV⁺) diren interneuronak bulkada azkarreko interneurona GABAergiko azpipopulazioa dira, batez ere garun kortexean eta hipokanpoan kokatuak [23]. Interneurona GABAergiko inhibitzaileak sailkatzeko, neuromodulatzailerik gisa edo kaltzioari lotzeko proteina gisa funtzionatzen duten hainbat proteina txikiren koadierazpenen oinarritu daiteke. Ca²⁺ arekin lotzen den Parvalbumina edo PV proteinak, gizakietan gutxi gorabehera 12 kDa duena, Ca²⁺ bahiketa tasa handitu, Ca²⁺ maila presinaptikoak murriztu, epe laburreko plastikotasun sinaptikoa modulatu eta erraztasun metatua eragozten ditu [24]. Interneurona hauek neuronen jardueraren sinkronizazio eta gamma oszilazioen sorreran funtsezko zeregina dute, prozesamendu kognitibo eta sensorialerako beharrezkoak baitira. Horrez gain, PV⁺ interneuronak neurona sareen kitzikapen eta inhibizioaren arteko oreka mantentzeko erabakigarriak dira, garunaren plastikotasuna eta funtzio kortikala erregulatuz [24]. Hauek funtsezkoak dira goi-mailako prozesu kognitiboetarako, hala nola arreta, lan-oroimena eta pertzepzio sensoriala [25].

Ikerketa batzuek OPCak garapen goiztiarrean interneuronekin konexio sinaptikoak eratzen hasten direla nabarmentzen dute. Aldi horretan, interneuronen apoptosiaren hazkunde nabarmena gertatzen da, eta, ondoren, interneurona-OPC arteko konektibitatearen hobekuntza azkarra gertatzen da. Elkarrekintza horrek OL 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], jardura kortikal lokala modulatzeko, eta, beraz, portaera-funtzio egokia bultzatzeko funtsezkoa da. Beraz, garapen goiztiarrean, OPCek GABA-B hartzailerik bidez interneuronen aktibitatea detektatzen dute, eta interneuronen dentsitatea erregulatzen dute, apoptosiaren tumore-nekrosi faktore induktorea (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 hipoaktibo da, izan ere, garapenean zehar OPCekin gutxiako interakzionatzen du, mielina-zorro kaltetuak agerrarazten direlarik [26].

Horren harira, ikerketa zabal batek *Shank3*ren mutazio desberdinek neuronen arteko transmisio sinaptikoa asaldatzen dutela erakutsi du. *Shank3* proteina neurona kitzikatzailen 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, *Shank3* proteinaren beheranzko erregulazio nabarmena eraginez. Eredu honetan OL populazioaren areagotzea, mielinarekin lotutako gene-transkripzioaren eta proteina-mailaren murrizketa handia, mielinaren ultraegitura anormala eta mielinarekin lotutako defizit fisiologiko eta konduktualak gertatzen zirela ikusi zuten. Azkenik, InsG3680 OPCetan *Shank3*ren adierazpena berreskuratuz gero, glutamato hartzaile zein proteina postsinaptikoen adierazpena emendatzea lortu zen. Honek *Shank3* berrezartzeak OPCen proteina sinaptikoen ingurunean eragin positiboa izan dezakeela, eta, ondorioz, funtzio sinaptikoa eta konektibitatea hobetu daitezkeela adierazten du [28].

Azken ikerketek [29] *Chd8*ak neuronen garapenean duen rol kritikoa nabarmendu dute, zelula populazio desberdinekiko espezifikoak diren *Chd8* sagu mutanteen ereduak, *Chd8a* OPCak intrinsikoki garatzeko eta diferentziatzeko beharrezkoa dela frogatu baitzuten. Hala, *Chd8 knockout* saguek, zeinetan *Chd8a* soilik OL leinu zeluletan delezionatuta dagoen, ez zuten 21 egun postnatal, mielinizazio garai gorena, baino haratago irauten, *Chd8*aren funtzio-galerak mielinaren sorreran eten larriak eragiten dituela iradokiz. Behaketa horiek *Chd8* mutazioak daramatzaten AEN indibiduen mielinizazio-defizitak OL leinuaren barruko akats zelular autonomo baten ondorio izan daitezkeela adierazten dute. Ondorengo analisiek nerbio sistema zentrolean *Chd8* OPCen mantentze eta desberdintzapenean duen eginkizuna eskualde-espezifikoak dela agerian utzi zuten. Garunean, *Chd8* delezioak selektiboki PDGFR α ⁺ OPCetatik OL helduetara desberdintzea kaltetzen zuen, OPCen hasierako eraketa berdin mantentzen zen bitartean. Hala ere, garatzen ari den bizkarrezur-muinean, *Chd8* delezioak OPCen desberdintzapena oztopatu zuen eta OPCen ugalketa eta biziraupena eten zituen, garapenean zehar OLen gabezia ia erabatekoa ekarri [30].

4. EZTABAIDA eta ONDORIOAK

AENa garuneko konektibitatean emandako alterazioen ondorioa dela hipotetizatu bada ere, substantzia zuriaren asaldurak eragiten dituzten mekanismoak ez dira guztiz ezagutzen. Giza garunaren mielinazazioa bizitza guztian zehar ematen den prozesua da. Garapenean zehar, mielinizazioaren unea kritikoa da, mielinak neurona sareetako axoi egitura eta kable bezalako patroia egonkortzen baititu [31].

Garun kortexaren garapenari buruzko azken ikerketek zelula interakzio eta migrazioaren garrantzia azpimarratzen dute zirkuitu neuronalen eta konektibitatearen konfigurazioan. Interneurona zein OPCen migrazioa eta kokalekua estuki koordinatutako prozesuak dira, kortexaren antolaketa laminar egokia bermatzeaz gain, heltze neuralerako funtsezkoak baitira. Migrazio aldi horiek garapen bidean dauden populazio neuronalen eta zelula glialen arteko elkarrekintza kritikorako leihoak sortzen dituzte, besteak beste, interneuronen eta OPCen kontaktu sinaptikoen ezartzea [32].

Interakzio horien disrupzioek, hala nola, AENan hipotetizatutakoek, ondorio sakonak izan ditzakete, bai interneuronen funtzioan, bai OLen diferentziazioan. Izan ere, AEN animalia ereduetan OL leinu zein mielinizazio defizitak, asaldura sentsozialak, neuronen gama oszilazioen disrupzio eta PV⁺ interneuronen kitzikapen maila eta mielinizazioaren murrizpenarekin bat datoz. Interneuronen mielinizazioa seinalizazio inhibitzailearen sinkronizaziorako eta zehaztasunerako funtsezkoa izanda, prozesu honen defizitek kitzikapen-inhibizio desorekan eta AENan ikusitako neurona sarearen konektibitatean eragin dezakete [33]. Halere, PV⁺ interneuronen hipomielinizazioa eta defizit sentsozialak modu eraginkorrean berreskuratu litezke klemastina bezalako farmako promielinizatzaileen bitartez. Klemastina, H1 histaminaren antagonista, propietate antikolinergikodun farmakoa da, azken urteotan klemastina tratamenduak garapenean zehar substantzia zuri eta grisean OLen desberdintzapena areagotzen duela frogatu delarik. Honek OLen eta interneuron arteko elkarrekintza potentziateak, OLen diferentziazioa edota biziraupena emendatuz adibidez, AENa sagu ereduetan ikusitako disfuntzio sentsozialean baita hipomielinizazioan kritikoki laguntzen duela iradokitzen du [34, 35].

Laburbilduz, nahiz eta AENa batez ere disfuntzio neuronal eta sinaptikoa aztertuz ikertu den, geroz eta ebidentzia gehiagok OL leinuko zeluletako defizitak eta mielinizazioak AEN patologian duten paper garrantzitsua frogatzen ari dira. Adibidez, AENaren arrisku-geneen mutazioek (adibidez, *Shank3* eta *Chd8*) egitura eta funtzio sinaptikoa kolokan jartzen dituzte, OPCaren diferentziazioarekin eta mielinaren sorrerarekin batera. Modu kolektiboan, aurkikuntza horiek AEN etiologiaren ikuspegi zabalagoa, integratzaileagoa, nabarmentzen dute, baita, neuronen eta glia zelulen arteko elkarreragina AENaren elementu kritikoak direla ere. Ikuspegi berri honek bidea errazten die mielinizazioaren asaldurak fokutzat dituzten eta AEN duten indibiduen arteko koordinazioa errazteko diseinatutako estrategia terapeutiko berriei.

ESKER ONAK

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

5. 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., & 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., & 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., & 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., GALLOP, 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., & 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., & 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., & 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., & LAW, P. A. (2009). «Characteristics and concordance of autism spectrum disorders among 277 twin pairs». *Archives of Pediatrics & 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., & 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-THOUENNON, 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., & 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., & 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., & 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., & 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., & 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. & 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. & 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., & 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., & 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., & 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., & 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., & 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-BARDOOGO, 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), ead14573. <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] KHANBABAEI, M., HUGHES, E., ELLEGOOD, J., QIU, L. R., YIP, R., DOBRY, J., MURARI, K., LERCH, J. P., RHO, J. M., & 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., & 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. & 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. & 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. & 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>.