

## CHD8 基因突变导致孤独症谱系障碍的研究进展

刘佳慧, 熊博\*

华中科技大学同济医学院法医学系 湖北武汉

**【摘要】** 孤独症谱系障碍 (ASD) 是一种常见的神经发育障碍, 影响大约 3% 学龄儿童的神经发育。其核心症状是社会沟通障碍, 重复刻板样行为。孤独症严重影响了儿童的心理、社交和学习能力, 同时也带来了家庭以及社会的沉重负担。孤独症的病因主要与遗传因素有关, 染色质结构域解旋酶 DNA 结合蛋白 8 (Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8, CHD8) 是 ASD 的高置信度风险基因之一, 本文总结了 CHD8 结构与生物学功能, CHD8 基因突变导致孤独症谱系障碍的机制研究进展以及孤独症的治疗手段进展, 指出进一步研究 CHD8 基因突变导致神经传递和 E/I 失衡问题的具体机制, 以及需要联合不同新兴领域的力量和专业人士, 将是推进 CHD8 在精神健康和疾病中的功能的关键。

**【关键词】** CHD8; 孤独症; E/I 失衡; 神经系统发育; 神经传递; 治疗

**【收稿日期】** 2024 年 11 月 9 日 **【出刊日期】** 2024 年 12 月 28 日 **【DOI】** 10.12208/j.aip.20240005

### Progress in the study of autism spectrum disorders caused by mutations in the CHD8 gene

Jiahui Liu, Bo Xiong\*

Department of Forensic Medicine, Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan, Hubei

**【Abstract】** Autism spectrum Disorder (ASD) is a common neurodevelopmental disorder that affects the neurodevelopment of approximately 3% of school-age children. Its core symptoms are social communication disorders and repetitive stereotypical behaviors. Autism seriously affects children's mental health, social and learning ability, but also brings a heavy burden on the family and society. The cause of autism is mainly related to genetic factors, Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 8 (CHD8) is one of the high confidence risk genes for ASD. This paper summarizes the structure and biological function of CHD8, the mechanism of CHD8 gene mutation leading to autism spectrum disorder, and the progress of treatment of autism, indicating that further research on the specific mechanisms by which CHD8 gene mutations lead to problems in neurotransmission and E/I imbalances, as well as the need to combine forces and expertise from different emerging fields, will be key to the advancement of CHD8 function in mental health and disease.

**【Keywords】** CHD8; Autism; E/I imbalance; Nervous system development; Neurotransmission; Therapy

孤独症是一种神经发育性的疾病, 在幼年时期发病, 以社交障碍和重复刻板样行为为主要症状, 往往也伴随着认知、语言、行为、睡眠和情绪等问题<sup>[1]</sup>。孤独症作为最严重的儿童精神类疾病之一, 临床诊断主要通过长期的症状表征和量表评估综合判断, 其发病机制复杂, 治疗手段有限, 因此成为迄今为止小儿精神类疾病需要解决的一项重要难题。孤独症病因十分复杂, 目前绝大多数认为主要与遗传因素

有关, 随着二代测序的不断发展, 多项针对人类孤独症患者宏基因组测序陆续展开, 迄今为止被发现的与孤独症相关的风险基因不断增多<sup>[2-4]</sup>。其中 CHD8 作为重要的自闭症基因之一在基础医学以及临床医学等领域被广泛研究<sup>[5-7]</sup>。在 CHD8 基因突变的 25 位患者中, 临床表现主要有 ASD(84%), 大头畸形 (62.5%), 身材高大 (47%), 发育迟缓和/或智力残疾 (81%), 睡眠困难 (50%), 胃肠道问题

\*通讯作者: 熊博

(40%), 以及明显的面部特征。该队列中大多数个体有中度至重度的智发育障碍, 一些个体有语言退化(37%), 癫痫发作(27%)和肌张力低下(27%), 2个个体不能走动<sup>[5]</sup>。在许多孤独症患者基因组测序中发现了不同种类的 CHD8 基因突变<sup>[6,7]</sup>, 由此 CHD8 基因在神经发育过程当中的作用和 CHD8 基因突变导致孤独症的原因引起了人们极大的兴趣。未来针对 CHD8 基因结构与生物学功能, 导致孤独症的生物学机制的研究逐渐深入, 将为临床上儿童孤独症的诊断和治疗提供重要线索。

### 1 CHD8 结构与生物学功能

CHD8 位于 14 号染色体 14q11.2, 在染色质重塑中与  $\beta$ -连环蛋白结合, 并作为 Wnt 信号的潜在调节因子。该基因是编码染色质结构域解旋酶 DNA 结合蛋白家族的成员之一, 该家族具有一个 snf2 样结构域和两个染色质组织修饰域。CHD8 已被证明在转录调控、表观遗传重塑、促进细胞增殖和 RNA 合成调控等多个过程中发挥作用<sup>[6,7]</sup>。CHD8 已被发现参与许多基本的生物过程, 该基因可以与转录因子和其他染色质调节蛋白和复合物相互作用, 激活或抑制基因转录, 通过其依赖于 ATP 的染色质重塑活性以及染色质修饰因子和 RNA 加工因子的募集来调节基因表达和 RNA 加工<sup>[8]</sup>。有研究表明, E2F 包含一个结合启动子区域的转录因子大家族, 在调节细胞增殖中起着至关重要的作用<sup>[9,10]</sup>, 而将 E2F1 和 E2F3 装载到特异性启动子上需要 CHD8, 因此证明 CHD8 是通过调控 E2F 从而调节细胞周期, 促进细胞增殖<sup>[9]</sup>。CHD8 进化具有保守性, 人类 CHD8 基因与灵长类动物、小鼠、斑马鱼分别有 98.46%、96.38%、59.92%的同源性, 因此在许多生物模型中通过基因敲除等手段被广泛研究。CHD8 在神经系统中的作用不可忽视, RE-1 沉默转录因子 (REST) 是神经元基因的转录因子, 受 CHD8 直接调控。CHD8 的表达降低导致 REST 染色质结合改变和神经发育缺陷<sup>[10]</sup>。CHD8 通过与 MLL 组蛋白甲基转移酶复合物相互作用刺激组蛋白 H3 赖氨酸 4 (H3K4) 甲基化, 影响少突胶质细胞成熟<sup>[11]</sup>。在神经祖细胞, 神经祖干细胞, 和神经干细胞中, CHD8 被发现控制脑发育途径, 包括神经元分化和突触发育、细胞粘附和轴突引导<sup>[12,13]</sup>。

### 2 CHD8 基因突变导致孤独症谱系障碍的机制

### 研究进展

CHD8 无论是错义突变或是移码突变等在部分孤独症患者的基因组测序中已被发现和证实<sup>[14]</sup>, 然而 CHD8 的突变究竟如何导致孤独症的生物学机制十分复杂, 越来越多不同层次的研究集中于此, CHD8 基因突变导致孤独症谱系障碍的机制研究对于临床上 CHD8 基因突变的患者的治疗十分重要。过去的研究表明, 在小鼠以及斑马鱼等生物模型中, 随着胚胎的发育, CHD8 的表达逐渐集中在脑部的各个区域, 由此可见, 从分子层面上推断, CHD8 对于神经系统的作用至关重要。在 CHD8 基因敲除的小鼠模型中, 出现了过度焦虑、重复刻板样行为和社交障碍等症状, 这与临床上的自闭症患者的症状相似, 除此自外, 与临床上病人类似的且被人们重点关注的现象是大头畸形, 在杂合突变小鼠模型中, 与野生型相比, 体重一致的情况下, 突变体脑容量增加<sup>[10,15,16]</sup>, 而在斑马鱼突变体模型中, 表现的是眼间距增宽<sup>[17]</sup>。

在模式动物研究结果中显示出 CHD8 突变导致 ASD 样的表现的主要机制分为两个方面。一方面可能与神经祖细胞的增殖与分化有关, Atsuki Kawamura 等人的研究结果显示 CHD8 的缺失会导致皮质期前脑兴奋性神经元和小脑颗粒细胞的前体细胞增殖和分化受损<sup>[18,19]</sup>, 小脑颗粒神经元祖细胞中 CHD8 的缺失导致小鼠严重的小脑发育不全、共济失调和精神行为<sup>[20]</sup>。为了研究某些表型可能只出现在小鼠的亚杂合 CHD8 水平上, Shaun Hurley 等人创建了一系列 CHD8 缺陷小鼠的等位基因, 将 CHD8 蛋白水平降低到野生型水平的大约 35% (轻度低畸变)、10% (严重低畸变) 和 0% (神经特异性条件敲除)。他们使用 RNA 测序比较转录失调、结构 MRI 和脑重量来研究 CHD8 基因突变对脑大小的影响, 并在免疫染色试验中使用细胞增殖、分化和凋亡标记物来量化神经祖细胞命运的变化, 最后得出大脑发育对 CHD8 表达减少非常敏感, 不同祖细胞群体和细胞过程对 CHD8 剂量的不同敏感性导致基因转录和大脑生长的非线性影响<sup>[21]</sup>。王平等人应用 CRISPR/Cas9 技术在诱导多能干细胞 (iPSCs) 中敲除了一个 CHD8 拷贝, 然后对来自 CHD8 突变 iPSCs 的神经祖细胞和神经元进行了转录组学和生物信息学分析。转录组学分析显示, CHD8 的突变影响了神

经祖细胞和早期分化神经元中数千个基因的表达。差异表达基因富集于神经发育、 $\beta$ -catenin/Wnt 信号、细胞外基质和骨骼系统发育等功能。它们还显示出与先前与自闭症和精神分裂症相关的基因以及与孤独症相关的多个基因的下游转录靶点的显著重叠, 通过全基因组关联研究, 他们发现与人类脑容量或头部大小相关的 12 个基因 (例如 HGMA2) 中有 7 个在突变体中失调, 这为 CHD8 突变如何导致大头畸形提供了重要的见解<sup>[22]</sup>。

另一方面, CHD8 突变导致 ASD 样的表现与突触功能异常有关<sup>[23]</sup>, 研究发现在小鼠中敲低 CHD8 导致轴突和树突生长减少, 轴突向对侧皮层的投射中断<sup>[24]</sup>, Randall J. Platt 等人制造了携带 CHD8 杂合功能丧失 (LOF) 突变的小鼠, 他们发现 CHD8 杂合小鼠的调控细胞过程的一些脑区域特异性失调, 最明显的是组蛋白和染色质修饰, mRNA 和蛋白质加工, Wnt 信号通路转导和细胞周期调节异常, 并且小鼠的伏隔核的中棘神经元突触生理学出现了改变<sup>[25]</sup>, 进一步, Robert A. Ellingford 等人发现了 CHD8 突变体杂合小鼠出现了突触功能异常, 而且这种异常表现在兴奋性和抑制性突触平衡失调, CHD8 表达的减少显著改变了小鼠 PFC 内的突触发育, 这种突触发育以一种高度动态的、阶段特异性的方式在个体细胞类型中起着不同的作用, 从而产生兴奋性和抑制性突触传递的对比变化, 进而影响神经元输出。此外, CHD8 杂合小鼠神经元不能充分调整兴奋性突触传递以应对自发性神经传递的减少, 而是表现出抑制性突触传递水平的不适当增加而 CHD8 突变体小鼠出现一系列行为异常可能与此有着密切的联系<sup>[26,27]</sup>。一些研究聚焦到了 CHD8 突变体小鼠出现了肠道菌群的异常, 通过肠-脑轴影响了小鼠神经系统的发育, 通过添加均匀拟杆菌通过降低肠道氨基酸转运和血清谷氨酰胺水平, 改善了小鼠的孤独症样行为, 恢复了脑内 E/I 比率<sup>[28]</sup>。目前还有研究者们尝试通过诱导多功能干细胞, 提供了一个独特的机会来模拟复杂的神经元连接, 并在基于人类的模型中测试 ASD 的 E/I 假设, 利用多功能为基础的 ASD 体外模型研究促进 E/I 平衡的不同细胞和分子机制的最新进展<sup>[29]</sup>。

总而言之, CHD8 基因突变引起了其下游的一系列基因表达失调, 包括那些神经发育、神经元迁

移、突触可塑性等密切相关的基因, 从而导致导致神经前体, 神经祖细胞过度增殖, 这些基因表达的改变在自闭症的发病机制中起着核心作用, 导致神经发育紊乱和自闭症样行为。此外, CHD8 突变可能破坏兴奋性神经元和抑制性神经元的平衡, 例如使兴奋性神经元过度兴奋, 或者抑制性神经元功能不足, 从而导致自闭症典型的行为表型, 如社交障碍、重复刻板行为等。

### 3 孤独症治疗手段

孤独症的治疗手段主要分行为情绪治疗和药物治疗, 行为干预主要包括社交能力训练

和应用行为分析法 (ABA), 通过系统地应用鼓励和奖励期望行为的强化策略来帮助个体学习新的技能和行为<sup>[30]</sup>, ABA 治疗是一种个性化的, 针对每个孩子的具体需求和能力进行定制。社交技能训练通常包括一系列结构化的教学活动, 如角色扮演、社会故事、互动小组练习和同伴建模等以增加患儿的社交互动能力。这些活动旨在以支持和互动的方式在现实社会情境中进行练习, 帮助自闭症儿童在安全的环境中学习和练习新技能, 该治疗方法同 ABA 一样, 被证实孤独症患者治疗中有着十分重要的作用。

药物治疗一直以来都是治疗孤独症亟待解决的一大难题, 药物治疗通常作为综合干预方案的一部分, 旨在改善患者的生活质量和日常功能。目前治疗孤独症采用的精神类药物主要是针对于并发症, 包括治疗易怒和攻击的抗精神病, 焦虑和抗抑郁, 改善睡眠类药物以及其他药物, 如兴奋剂和褪黑激素。虽然这些药物可以帮助控制特定的症状, 但它们也有潜在的副作用和风险。而药物和行为综合治疗是目前临床上治疗孤独症的主要手段。

目前孤独症的治疗手段更加偏向于个性化治疗, 通过基因组测序的手段个性化了解到患者具体情况, 实现精准医疗, 精准医疗还涉及到环境因素和个人行为的考虑, 以确保治疗方案不仅科学有效, 而且适合患者的生活方式。目前还有一些新兴的治疗手段例如干细胞以及基因编辑技术, 干细胞能分泌多种生长因子, 促进神经元的生长、分化和突触形成, 帮助修复受损的神经网络, 此外干细胞具有的旁分泌效应能够调节免疫系统, 减少神经系统中的炎症反应, 从而保护神经元, 改善自闭症的症状, 而基因

编辑技术则更加直接,通过修复患者的基因缺陷,来治疗自闭症等遗传性疾病。这些方法目前仍处于研究阶段和伦理性的问题,需要更多的临床试验来确定安全性、有效性和合理性。

#### 4 展望

动物模型的大量研究在一定程度上为 CHD8 基因在神经发育系统中的作用以及 CHD8 基因缺失导致孤独症的机制提供了重要的见解。然而,这些研究的结果与其与人类疾病的匹配程度之间仍然存在显著差异。不同的杂合突变体表现出的症状有些许不同,可能是实验设计中存在些许误差,也有可能是动物模型本身与人类患者症状有差异导致的。随着测序技术的不断发展和进步,更多研究致力于单细胞测序,CHIP-seq 和 ATAC-seq,能够真正找出 CHD8 基因下游的靶点,从而对疾病发生的机制有更进一步的研究。然而,孤独症的重要病理生理学说之一是神经传递过程中的问题,存在一个 E/I 失衡的表现,而孤独症患者神经元存在一个 E/I 失衡的原因具体机制是十分复杂的,CHD8 基因突变是如何导致 E/I 失衡的一个具体的机制研究还不够全面,未来的研究可能需要进一步深入解决这方面的难题。此外,治疗孤独症的靶向药物有许多正处在科学研究阶段或者临床试验阶段,基础科研走向临床还需要一定的发展时间。

总而言之,CHD8 基因突变导致孤独症谱系障碍的机制研究需更进一步且了解和开发 ASD 治疗方法的必要性仍然存在。CHD8 作为 ASD 的高可信度风险因素和一种独特综合征的遗传原因的鉴定,无论是从 CHD8 本身的一个生物化学功能还是其突变导致孤独症的具体原因已经投入了大量的研究精力。今天,科学家们配备了一些没有展示的工具。除了进一步完善动物模型的设计和分析,联合来自不同新兴领域的力量和专业知识的将是 CHD8 在精神健康和疾病中的功能取得进展的关键。例如联合医学,心理学,教育学,康复治疗和社会学等多学科领域的新兴力量,从认知,心理,身体症状,学习能力多方面对患儿进行综合评估治疗,能够更加适应社会是一个重要的发展前景。

#### 参考文献

[1] ARAN A, CAYAM RAND D. Cannabinoid treatment for

the symptoms of autism spectrum disorder[J]. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2024, 29(1): 65-79.

[2] 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[J]. *CELL*, 2020, 180(3): 568.

[3] RUZZO E K, PEREZ-CANO L, JUNG J Y, et al. Inherited and De Novo Genetic Risk for Autism Impacts Shared Networks[J]. *CELL*, 2019, 178(4): 850.

[4] WANG T, GUO H, XIONG B, et al. De novo genic mutations among a Chinese autism spectrum disorder cohort[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 13316.

[5] DOUZGOU S, LIANG H W, METCALFE K, et al. The clinical presentation caused by truncating CHD8 variants[J]. *Clinical Genetics*, 2019, 96(1): 72-84.

[6] WADE A A. The Role of the Chromatin Remodeler CHD8 in Gene Regulation and Autism-Relevant Biology[D]. 2020[2024-10-16].

[7] RODRÍGUEZ-PAREDES M, CEBALLOS-CHÁVEZ M, ESTELLER M, et al. The chromatin remodeling factor CHD8 interacts with elongating RNA polymerase II and controls expression of the cyclin E2 gene[J]. *Nucleic Acids Research*, 2009, 37(8): 2449-2460.

[8] BASSON M A. Neurodevelopmental functions of CHD8: new insights and questions[J]. *BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS*, 2024, 52(1): 15-27.

[9] RODRIGUEZ-PAREDES M, CEBALLOS-CHAVEZ M, ESTELLER M, et al. The chromatin remodeling factor CHD8 interacts with elongating RNA polymerase II and controls expression of the cyclin E2 gene[J]. *NUCLEIC ACIDS RESEARCH*, 2009, 37(8): 2449-2460.

[10] KATAYAMA Y, NISHIYAMA M, SHOJI H, et al. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice[J]. *Nature*, 2016, 537(7622): 675-679.

[11] ZHAO C, DONG C, FRAH M, et al. Dual Requirement of CHD8 for Chromatin Landscape Establishment and Histone Methyltransferase Recruitment to Promote CNS Myelination and Repair[J]. *Developmental Cell*, 2018, 45(6): 753-768.e8.

- [12] SUGATHAN A, BIAGIOLI M, GOLZIO C, et al. CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(42): E4468-E4477.
- [13] COTNEY J, MUHLE R A, SANDERS S J, et al. The autism-associated chromatin modifier CHD8 regulates other autism risk genes during human neurodevelopment[J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6404.
- [14] BERNIER R, GOLZIO C, XIONG B, et al. Disruptive CHD8 Mutations Define a Subtype of Autism Early in Development[J]. *Cell*, 2014, 158(2): 263-276.
- [15] KWEON H, JUNG W B, IM G H, et al. Excitatory neuronal CHD8 in the regulation of neocortical development and sensory-motor behaviors[J]. *Cell Reports*, 2021, 34(8): 108780.
- [16] KAWAMURA A, KATAYAMA Y, KAKEGAWA W, et al. The autism-associated protein CHD8 is required for cerebellar development and motor function[J]. *Cell Reports*, 2021, 35(1): 108932.
- [17] 郑静. 孤独症风险基因 CHD8 在斑马鱼神经发育和行为中的作用研究[D]. 华中科技大学, 2022.
- [18] KAWAMURA A, NISHIYAMA M. Deletion of the autism-related gene Chd8 alters activity-dependent transcriptional responses in mouse postmitotic neurons[J]. *Communications Biology*, 2023, 6(1): 1-13.
- [19] CERASE A, AVNER P. From X-inactivation to neurodevelopment: CHD8-transcription factors (TFs) competitive binding at regulatory regions of CHD8 target genes can contribute to correct neuronal differentiation[J]. *Current Research in Neurobiology*, 2023, 5: 100114.
- [20] CHEN X, CHEN T, DONG C, et al. Deletion of CHD8 in cerebellar granule neuron progenitors leads to severe cerebellar hypoplasia, ataxia, and psychiatric behavior in mice[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2022, 49(9): 859-869.
- [21] HURLEY S, MOHAN C, SUETTERLIN P, et al. Distinct, dosage-sensitive requirements for the autism-associated factor CHD8 during cortical development[J]. *Molecular Autism*, 2021, 12(1): 16.
- [22] WANG P, LIN M, PEDROSA E, et al. CRISPR/Cas9-mediated heterozygous knockout of the autism gene CHD8 and characterization of its transcriptional networks in neurodevelopment[J]. *Molecular Autism*, 2015, 6(1): 55.
- [23] 陈丽萍, 吴海涛. 突触异常发育在孤独症谱系障碍发生机制中的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31 (12): 1142-1154.
- [24] XU Q, LIU Y yuan, WANG X, et al. Autism-associated CHD8 deficiency impairs axon development and migration of cortical neurons[J]. *Molecular Autism*, 2018, 9(1): 65.
- [25] PLATT R J, ZHOU Y, SLAYMAKER I M, et al. Chd8 Mutation Leads to Autistic-like Behaviors and Impaired Striatal Circuits[J]. *Cell Reports*, 2017, 19(2): 335-350.
- [26] Cell-type-specific synaptic imbalance and disrupted homeostatic plasticity in cortical circuits of ASD-associated Chd8 haploinsufficient mice [J]. *Molecular Psychiatry*. [2024-10-18].
- [27] LEE S Y, KWEON H, KANG H, et al. Age-differential sexual dimorphisms in CHD8-S62X-mutant mouse synapses and transcriptomes[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16[2024-10-17].
- [28] YU Y, ZHANG B, JI P, et al. Changes to gut amino acid transporters and microbiome associated with increased E/I ratio in Chd8<sup>+/-</sup> mouse model of ASD-like behavior[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 1151.
- [29] CULOTTA L, PENZES P. Exploring the mechanisms underlying excitation/inhibition imbalance in human iPSC-derived models of ASD[J]. *Molecular Autism*, 2020, 11(1): 32.
- [30] ROANE H S, FISHER W W, CARR J E. Applied Behavior Analysis as Treatment for Autism Spectrum Disorder[J]. *The Journal of Pediatrics*, 2016, 175: 27-32.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS