

## 自闭症谱系障碍 DNA 甲基化研究进展

Fang Wang, Jishui Zhang, Yilin Liu, Weixing Feng, Fang Fang\*

首都医科大学附属北京儿童医院神经内科, 国家儿童保健中心, 北京 100045

**【摘要】** 自闭症谱系障碍 (ASD) 是儿童常见的精神障碍, 该病的病因尚不清楚。研究表明, 遗传和环境因素在该疾病的发病机理中起着重要作用。表观遗传修饰在基因与环境相互作用的过程中至关重要。作为最常见的表观遗传修饰, 近年来, DNA 甲基化正逐渐成为自闭症谱系障碍病因研究的热点。

**【关键词】** 自闭症谱系障碍; 自闭症表观遗传修饰; DNA 甲基化

### Advance in DNA Methylation Research of Autism Spectrum Disorders

Fang Wang, Jishui Zhang, Yilin Liu, Weixing Feng, Fang Fang\*

Department of Neurology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China.

**【Abstract】** The autism spectrum disorder (ASD) is a common mental disorder in children. The etiology of this disease remains unclear. The studies show that the genetic and environmental factors play an important role in the pathogenesis of the disease. Epigenetic modification plays an important role in the process of gene and environment interaction. As the most common epigenetic modification, DNA methylation is becoming gradually a hot research topic of ASD etiology in recent years.

**【Keywords】** Autism spectrum disorder; Epigenetic modification; DNA methylation

自闭症谱系障碍 (ASD) 是儿童精神病学中常见的神经发育障碍。自闭症谱系障碍的病因和发病机制仍然未知。研究表明, 遗传因素和环境因素起着重要作用<sup>[1]</sup>。表观遗传学作为基因与环境相互作用的媒介, 正逐渐成为精神疾病研究的新热点。表观遗传学研究可以为自闭症谱系障碍病因学研究提供新的视角, 并探讨基因与环境相互作用的机制。

#### 1. DNA 甲基化和神经发育

DNA 甲基化是表观遗传修饰的一种常见形式, 也是研究最多的表观遗传修饰。它是指在 DNA 甲基转移酶的催化下, 甲基转移到特定的碱基上。最常见的方法是将 CpG 位点的胞嘧啶转化为 5-甲基胞嘧啶。DNA 甲基化状态的改变会影响染色质的结构, DNA 的稳定性以及 DNA 与蛋白质之间的相互作用,

从而调节基因的表达。

DNA 甲基化在神经发育过程中起重要作用。随着神经发育, DNA 甲基化状态一直在动态变化, 而关键染色体区域的异常甲基化和与甲基化过程相关的异常基因将导致严重的神经发育障碍。对不同年龄的人类大脑样本的研究表明, 大脑中的 DNA 甲基化速率在胚胎期最快, 并且在出生后显著下降<sup>[2]</sup>。在大脑发育的关键时期, DNA 甲基化状态的快速变化表明 DNA 甲基化可能在神经发育过程中起重要作用。

严重的神经发育障碍 Prader-Willi 综合征和 Angelman 综合征与 DNA 甲基化异常密切相关<sup>[3]</sup>。值得注意的是, Prader-Willi 和 Angelman 综合征的临床表现包括言语落后, 智力发育和自闭症样症状。DNA 甲基化的关键酶 DNA 甲基转移酶 3 (DNMT3) 的基因缺陷将导致智力低下<sup>[4]</sup>。甲基 CpG 结合蛋白 2 基因可以与甲基化 DNA 结合, 从而调节多个基因的表达。甲基 CpG 结合蛋白 2 (MECP2) 基因的突变将导致 Rett 综合征, 而 MECP2 基因的重复将导

\*通讯作者: Fang Fang

注: 本文首次发表于 International Journal of Medical Frontiers (《国际医学前沿杂志》)2017; 1(1): 1-5. 经 International Journal of Medical Frontiers 杂志授权二次发表。

<https://doi.org/10.20900/ijmf.20170003>

致 MECP2 综合征。Rett 综合征和 MECP2 综合征的临床表现均包括智力低下，癫痫和自闭症样症状<sup>[5]</sup>。所有这些表明 DNA 甲基化异常可能与自闭症有关。

## 2. DNA 甲基化和自闭症谱系障碍

自闭症谱系障碍 DNA 甲基化异常的研究包括单基因关联研究和全基因组关联研究 (GWAS)。以前的研究主要是关于自闭症谱系障碍易感基因的异常甲基化, 该基因涉及 SHANK3 基因, 催产素受体 (OXTR) 基因, 甲基结合蛋白 2 (MECP2) 基因, RELN 基因等基因。进一步分析发现, 自闭症谱系障碍患者 SHANK3 基因的甲基化水平显著高于对照组, 而甲基化水平与自闭症临床表现的严重程度之间没有相关性<sup>[6]</sup>。Gregory 等人发现, 自闭症谱系障碍患者出血和脑组织中 OXTR 基因的甲基化水平高于对照组, 并且 OXTR 基因的表达水平与 OXTR 基因的甲基化程度呈负相关。表观遗传学可以通过改变基因的甲基化状态来调节基因表达。纳加拉扬等人。在自闭症谱系障碍患者的 MECP2 基因启动子区域发现高甲基化, 而甲基化水平与 MECP2 蛋白的表达呈负相关<sup>[7]</sup>。通过研究 10 位自闭症患者的尸检标本, Zhubi 等人。发现自闭症谱系障碍患者 RELN 基因和 GAD1 基因启动子区域的 DNA 甲基化水平明显高于对照组, MECP2 基因与 RELN 基因和 GAD1 基因之间的结合能力强于对照组。然而, 这项研究并未探讨这种结合状态改变对基因表达的影响<sup>[8]</sup>。候选基因的研究策略为自闭症谱系障碍患者某些基因的 DNA 甲基化状态异常提供了一些证据。

随着甲基化芯片技术的普及, 近年来研究了自闭症谱系障碍患者全基因组范围内甲基化状态的变

化。阮等发现自闭症谱系障碍患者甲基化状态不同的基因主要与 RORA 基因和 BCL2 基因等神经发育, 基因转录和细胞凋亡有关<sup>[9]</sup>。另一项研究中包括了 50 对同卵双胞胎。研究显示, 与未患病的兄弟姐妹相比, 自闭症谱系障碍患者的 NFYC 基因甲基化水平较高, 而 DUSP2 基因甲基化水平较低, 并且该研究还表明甲基化水平与自闭症的严重程度有关<sup>[10]</sup>。在比较了 19 名自闭症谱系障碍患者和 21 名对照者的脑组织甲基化差异后, Ladd 等人。在 PRRT1 基因, TSPAN32 基因, ZNF57 基因和 SDHAP3 基因附近发现甲基化水平异常, 在 PRRT1 基因和 TSPAN32 基因附近的位置发现低甲基化状态, 而在 ZNF57 基因和 SDHAP3 基因附近的位置发现高甲基化状态<sup>[11]</sup>。纳尔多内等发现 DNA 甲基化差异的基因集中在免疫功能, 突触膜, 突触裂解和神经胶质细胞分化相关的途径中。通过比较已发表的表达数据库和实时荧光定量 PCR 方法, 发现低的 DNA 甲基化状态将导致高的基因表达, 并且涉及的基因包括 C1Q, C3, ITGB2 (C3R), TNF- $\alpha$ , IRF8, SPI1, HDAC4, C11orf21 / TSPAN32 等<sup>[12]</sup>。Berko 等人以口腔粘膜上皮细胞为研究对象。发现大多数甲基化差异表达区域与突触传递有关<sup>[13]</sup>。王等在对 131 名自闭症谱系障碍患者和正常人外周血甲基化水平差异进行研究后发现自闭症谱系障碍患者 ENO2 基因的甲基化水平较高, 同时, ENO2 基因甲基化水平较高的患者的 ENO2 蛋白表达水平明显升高。减少<sup>[14]</sup>。除 Wang Y 等人的研究外, 上述研究均以 ADI-R 作为诊断标准。

表 1. 自闭症谱系障碍 DNA 甲基化状态的全基因组研究结果摘要

参考文献	样品来源	样品量	甲基化基因异常
Wong, et al. 2014	外周血细胞	50 对男性同卵双胞胎 (患者及其未受影响的兄弟姐妹)	NFYC 基因, DUSP2 基因
Nardone, et al. 2014	BA10 (前额叶), BA24 (前扣带) 皮层	13 位患者和 12 位对照	涉及免疫功能, 突触膜, 突触裂解和神经胶质细胞分化的基因
Ladd, et al. 2014	额叶, 额叶, 小脑皮质	19 位患者和 21 位对照	PRRT1 基因, TSPAN32 基因, ZNF57 基因, SDHAP3 基因
Berko, et al. 2014	口腔粘膜上皮细胞	47 位患者和 48 位对照	与突触传递有关的基因
Wang, et al. 2014	外周血细胞	131 位患者和 131 位对照	ENO2 基因
Nguyen, et al. 2010	淋巴母细胞系	3 对男性同卵双胞胎 (患者及其未受影响的兄弟姐妹)	BCL-2 基因, RORA 基因

### 3. 研究前景

自闭症谱系障碍 (ASD) 的病因和发病机制仍然未知。先前的研究表明, 遗传因素和环境因素在自闭症谱系障碍的发病机理中起着同等重要的作用。基因-环境相互作用的机制仍不清楚。我们假设可能的机制是遗传因素使个体易患该疾病。在包括怀孕和产后环境因素在内的环境因素的影响下, 它们之间相互作用导致神经发育异常, 从而导致自闭症的临床表现型。作为基因与环境相互作用的媒介, 表观遗传修饰正逐渐成为自闭症病因学研究的热点, 为今后的遗传研究提供了新的候选基因。全基因组研究表明, 在自闭症谱系障碍患者的免疫功能相关基因中发现了甲基化差异, 这表明免疫因素可能在自闭症谱系障碍的发病机理中起作用, 这也为自闭症谱系障碍孕产妇免疫假设提供了间接证据。激活。未来的研究可以进一步探讨母体免疫激活对胚胎期 DNA 甲基化状态的影响。

在以后的自闭症谱系障碍患者 DNA 甲基化研究中, 应考虑以下三个问题: 首先是标本或样品。先前研究中使用的标本包括脑组织, 淋巴母细胞系, 外周血细胞, 口腔粘膜上皮细胞。同一个体的不同组织由于其不同的生物学功能而可能具有不同的 DNA 甲基化状态。脑组织样本可以最好地反映大脑的甲基化状态, 但是很难获得样本。如果将它们作为研究样本, 则样本量通常很小, 可能难以达到全基因组研究的统计能力。但是, 外周组织的 DNA 甲基化状态是否能够反映大脑的甲基化将是今后研究中需要解决的问题。其次, 表观遗传修饰受环境影响, 在神经发育过程中, DNA 甲基化状态处于动态过程中。因此, 很难推断研究中发现的自闭症谱系障碍患者的 DNA 甲基化差异是自闭症谱系障碍的病因还是症状的结果。最后, 有关 DNA 甲基化的未来研究应包含基因表达的数据, 以探索同一样品的 DNA 甲基化状态对基因表达的影响。DNA 甲基化将来可能被用作疾病诊断的生物标志物<sup>[15]</sup>。目前, 关于 DNA 甲基化与自闭症谱系障碍之间关系的研究还很少, 在不同人群中进行研究需要大量样品。

#### 基金支持

该研究由中国国家自然科学基金 (批准号 81541115) 支持。

### 参考文献

- [1] Liu DB, Wang ZY. Identification and Validation Novel Risk Genes for Autism Spectrum Disorder – A Meta-Analysis. *Journal of Psychiatry and Brain Science*. 2017; 1(1): 117-127.
- [2] Numata S, Ye T, Hyde TM, Guitart-Navarro X, Tao R, Wininger M, Colantuoni C, Weinberger DR, Kleinman JE, Lipska BK. DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. *Am J Hum Genet*. 2012; 90(2): 260-272.
- [3] Horsthemke B, Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. *Am J Med Genet A*. 2008; 146A(16): 2041-2052.
- [4] Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, Harmer J, Ramsay E, Del Vecchio Duarte S, Zachariou A, Hanks S, O'Brien E, Aksglaede L, Baralle D, Dabir T, Gener B, Goudie D, Homfray T, Kumar A, Pilz DT, Selicorni A, Temple IK, Van Maldergem L, Yachelevich N; Childhood Overgrowth Consortium, van Montfort R, Rahman N. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. *Nat Genet*. 2014; 46(4): 385-388.
- [5] Ramocki MB, Tavyev YJ, Peters SU. The MECP2 duplication syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A(5): 1079-1088.
- [6] Zhu L, Wang X, Li XL, Towers A, Cao X, Wang P, Bowman R, Yang H, Goldstein J, Li YJ, Jiang YH. Epigenetic dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet*. 2014; 23(6):1563-1578.
- [7] Nagarajan RP, Hogart AR, Gwye Y, Martin MR, LaSalle JM. Reduced MeCP2 expression is frequent in autism frontal cortex and correlates with aberrant MECP2 promoter methylation. *Epigenetics*. 2006; 1(4): e1-11.
- [8] Zhubi A, Chen Y, Dong E, Cook EH, Guidotti A, Grayson DR. Increased binding of MeCP2 to the GAD1 and RELN promoters may be mediated by an enrichment of 5-hmC in autism spectrum disorder (自闭症谱系障碍) cerebellum. *Transl Psychiat*. 2014; 4: e349.
- [9] Nguyen A, Rauch TA, Pfeifer GP, Hu VW. Global methylation profiling of lymphoblastoid cell lines reveals

- epigenetic contributions to autism spectrum disorders and a novel autism candidate gene, RORA, whose protein product is reduced in autistic brain. *FASEB J.* 2010; 24(8): 3036-3051.
- [10] Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, Price TS, Jeffries AR, Schalkwyk LC, Plomin R, Mill J. Methyloomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol Psychiat.* 2014; 19(4): 495-503.
- [11] Ladd-Acosta C, Hansen KD, Briem E, Fallin MD, Kaufmann WE, Feinberg AP. Common DNA methylation alterations in multiple brain regions in autism. *Mol Psychiat.* 2014;19(8):862-871.
- [12] Nardone S, Sams DS, Reuveni E, Getselter D, Oron O, Karpuj M, Elliott E. DNA methylation analysis of the autistic brain reveals multiple dysregulated biological pathways. *Transl Psychiat.* 2014; 4: e433.
- [13] Berko ER, Suzuki M, Beren F, Lemetre C, Alaimo CM, Calder RB, Ballaban-Gil K, Gounder B, Kampf K, Kirschen J, Maqbool SB, Momin Z, Reynolds DM, Russo N, Shulman L, Stasiek E, Tozour J, Valicenti-McDermott M, Wang S, Abrahams BS, Hargitai J, Inbar D, Zhang Z, Buxbaum JD, Molholm S, Foxe JJ, Marion RW, Auton A, Grealis JM. Mosaic epigenetic dysregulation of ectodermal cells in autism spectrum disorder. *PLoS Genet.* 2014; 10(5): e1004402.
- [14] Wang Y, Fang Y, Zhang F, Xu M, Zhang J, Yan J, Ju W, Brown WT, Zhong N. Hypermethylation of the enolase gene (ENO2) in autism. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(9): 1233-1244.
- [15] Mikeska T, Craig JM. DNA methylation biomarkers: cancer and beyond. *Genes (Basel).* 2014; 5(3): 821-864.

**收稿日期:** 2020 年 5 月 10 日

**出刊日期:** 2020 年 6 月 17 日

**引用本文:** F. Wang, J.H. Zhang, Y.L. Liu, W.X. Feng, F. Fang, 自闭症谱系障碍 DNA 甲基化研究进展[J]. 国际遗传前沿杂志, 2020, 1(1): 1-4  
DOI: 10.12208/j.ijgf.20200001

**检索信息:** 中国知网、万方数据、Google Scholar

**版权声明:** ©2020 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**