



Artículo De Revisión

La epigenética y su relación con el autismo

Epigenetics and its relationship with autism

Ernesto Javier Gattorno Roque¹  , Favian Medero García¹ , Víctor Manuel Ramos Campo¹ , Gabriel Alejandro Hernández Águila¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Medicina. Villa Clara, Cuba.

 Gattorno Roque, EJ

Correo electrónico:

gattorno03@gmail.com

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave

Epigénesis Genética, Expresión Génica, Trastorno del Espectro Autista, Plasticidad Neuronal, Metilación

Resumen

Introducción: el autismo representa un trastorno que interfiere en el neurodesarrollo y promueve características de comportamiento las cuales se manifiestan en un amplio espectro. Tiene manifestaciones tempranas que resultan en dificultades significativas en la interacción y comunicación social y patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos. **Objetivo:** caracterizar los mecanismos epigenéticos que intervienen en el desarrollo del autismo. **Método:** se realizó una revisión bibliográfica narrativa entre los meses de febrero y abril de 2024 en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se seleccionaron un total de 27 artículos seleccionados a través de las bases de datos PubMed, Scielo, Dialnet, Elsevier y el motor de búsqueda de Google Académico, de acuerdo a su relevancia y actualidad. **Desarrollo:** las interacciones gen-ambiente mediadas a través de mecanismos epigenéticos provocan cambios heredables que influyen en el desarrollo de distintos trastornos como los del espectro autista. Se ha demostrado la implicación de una serie de genes en la etiología del autismo, por lo que se conoce la relación entre las alteraciones epigenéticas y el desarrollo de esta patología. **Conclusiones:** los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo del autismo. La metilación del ADN, las modificaciones de histonas y otros procesos epigenéticos pueden influir en la expresión génica y en la plasticidad neuronal, contribuyendo a la etiología y manifestación del trastorno del espectro autista.



Abstract

Introduction: autism is a disorder that interferes with neurodevelopment and promotes behavioral characteristics that manifest across a broad spectrum. It has early manifestations that result in significant difficulties in social interaction and communication, as well as restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. **Objective:** to characterize the epigenetic mechanisms involved in the development of autism. **Methods:** a narrative literature review was conducted between February and April 2024. A total of 27 articles were selected from the databases PubMed, Scielo, Dialnet, Elsevier, and the Google Scholar search engine, based on their relevance and relevance. **Development:** gene-environment interactions mediated through epigenetic mechanisms cause heritable changes that influence the development of various disorders, such as those on the autism spectrum. The involvement of several genes in the etiology of autism has been demonstrated, thus clarifying the relationship between epigenetic alterations and the development of this pathology. **Conclusions:** epigenetic mechanisms play a crucial role in the development of autism. DNA methylation, histone modifications, and other epigenetic processes can influence gene expression and neuronal plasticity, contributing to the etiology and manifestation of autism spectrum disorder.

Keywords

Genetic Epigenesis, Gene Expression, Autism Spectrum Disorder, Neuronal Plasticity, Methylation

Introducción

El autismo es un trastorno que compromete el neurodesarrollo y promueve características de comportamiento que se manifiestan en un amplio espectro. Tiene manifestaciones tempranas que resultan en dificultades significativas en la interacción y comunicación social y patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos.⁽¹⁾

Los trastornos del espectro autista (TEA) se consideran hoy una conectopatía, es decir, síndromes de origen neurobiológico. Representan una condición en donde la neurotransmisión o los vínculos de las redes de comunicación, habilidades

sociales y flexibilidad conductual se ven afectadas, como lo han probado los estudios neurofisiológicos y de neuroimagen.⁽²⁾

De igual forma, están dentro de un amplio y heterogéneo grupo de condiciones que inician en alguna forma de disrupción precoz, significativa y persistente de los procesos dinámicos involucrados en el desarrollo cerebral, induciendo déficits crónicos de funcionamiento y de conducta adaptativa.⁽³⁾

En los TEA sobresalen problemas conductuales originados por diferentes factores, entre los que sobresalen los genéticos, medioambientales y





epigenéticos, además de los relacionados con el estilo de vida. Añaden que existe cada vez mayor evidencia de que algunos cambios en el proceso epigenético tienen un papel primordial en el desarrollo de esta condición.^(4,5)

El TEA presenta una alta heredabilidad, pero la tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos puede variar entre 60-92 %. Junto con los mecanismos genéticos, los factores ambientales contribuyen a la aparición del trastorno.⁽⁶⁾

Las causas de este trastorno no se conocen hasta la actualidad, incluso hay mucho en torno a este espectro que se desconoce hoy en día, por cuanto es muy complejo y no existen dos personas con esta condición que sean iguales. Existe la probabilidad de que existan múltiples causas del autismo o incluso la combinación de algunas de ellas. Los estudios actuales apuntan como posibles causas o factores que lo originan a los genes, interacciones entre los genes y el entorno y otras causas biológicas.⁽⁷⁾

El autismo fue descrito por primera vez por Leo Kanner, uno de los fundadores de la psiquiatría infantil y el primer profesor en esta área en Estados Unidos en 1943. Kanner describió 11 niños, en su mayoría varones y señaló la diferencia entre esta enfermedad y el retraso mental con base en el aislamiento social de los pacientes. Le dio el nombre de autismo infantil. Un año después, Hans Asperger en Alemania describió pacientes similares y nombró al trastorno como psicopatía autística.⁽⁵⁾

La enfermedad ocurre en proporción de cuatro hombres por cada una mujer y su prevalencia, usando los criterios de Kanner, es de 2 a 5 por cada 10 000 habitantes. Más de 20 años después de la descripción original de Kanner, se iniciaron los estudios sobre las características hereditarias del autismo. En los primeros casos, 2 a 3% de las familias con un miembro autista, tenía más de un niño con este padecimiento.⁽⁵⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todo el mundo, uno de cada 100 niños presenta autismo. La prevalencia del autismo en muchos países de ingresos bajos y medianos es hasta ahora desconocida⁸. En Latinoamérica, México presenta una prevalencia de 0,87 %, y en Brasil se considera que veinticinco personas sufren algún TEA por cada diez mil habitantes. En Cuba la prevalencia es de 0,4 por cada 10 000, por lo que resulta muy baja con respecto a las informadas en el mundo, mientras que en la provincia de Villa Clara es de 0,335 por cada 10 000 niños.⁽⁹⁾

En los últimos años, se ha prestado una atención creciente a los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y las modificaciones de histonas, en la etiología y manifestación del autismo. Sin embargo, aún existe desconocimiento en lo que respecta a cómo los procesos epigenéticos interactúan con factores genéticos y ambientales para influir en la expresión génica y en las características clínicas del trastorno del espectro autista, por lo que el objetivo del presente artículo es caracterizar los mecanismos epigenéticos que intervienen en el desarrollo del autismo.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa entre los meses de febrero y abril de 2024 en la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Se seleccionaron un total de 27 artículos seleccionados a través de las bases de datos PubMed, Scielo, Dialnet, Elsevier y el motor de búsqueda de Google Académico, de acuerdo a su relevancia y actualidad. Se utilizó el tesauro de Descriptores en Ciencias de la Salud para delimitar las palabras clave, que se incluyeron en los términos de búsqueda: crecimiento y desarrollo, factores de riesgo, mortalidad neonatal precoz y recién nacido bajo peso, así como su traducción al inglés. Fue utilizado el AND y OR como operadores booleanos.





Desarrollo

La Epigenética describe el mecanismo por el cual los organismos multicelulares desarrollan múltiples tejidos diferentes a partir de un único genoma; es la ciencia que estudia los cambios en la expresión genética que no se deben a alteraciones en la secuencia de nucleótidos, sino al silenciamiento o activación de genes por factores externos al ADN.⁽¹⁰⁾

En la actualidad se reconoce que este proceso se logra mediante marcas moleculares detectables; dichas marcas generan modificaciones que afectan la actividad transcripcional de los genes y una vez establecidas son relativamente estables en las siguientes generaciones. Los mecanismos tradicionales de regulación epigenética incluyen metilación del ADN y modificaciones de histonas, entendiendo a estas proteínas como las encargadas de empaquetar el ADN y considerando que los dos tipos de mecanismos participan en la modulación de los complejos remodeladores de la cromatina.⁽¹⁰⁾

Las interacciones gen-ambiente mediadas a través de mecanismos epigenéticos han despertado especial interés en la comunidad científica. Estos cambios son potencialmente heredables y se ha demostrado que se pueden transmitir incluso a tres generaciones. Es por ello que, el campo emergente de la epigenética aporta herramientas fundamentales para el descubrimiento de las formas en el que influyen, en el desarrollo de distintas patologías y/o trastornos, los cambios genéticos que no están relacionados con alteraciones en la secuencia de ADN.⁽¹¹⁾

Uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados es la metilación de ADN, que se refiere a la agregación de un grupo metilo a la posición C5 de la citosina base, y se da predominantemente en citosinas dentro de dinucleótidos CpG. Dicho proceso se da de forma importante durante el desarrollo en etapas de diferenciación y crecimiento de tejidos. La metilación de ADN puede influir en la función y el fenotipo,

aumentando o inhibiendo los niveles de expresión: un aumento en la metilación (hipermetilación) se relaciona con silenciamiento del gen; una disminución en la metilación (hipometilación), con aumento en la expresión del gen.⁽¹²⁾

En relación con el TEA, se han realizado estudios que sugieren que las modificaciones epigenéticas pueden influir en la expresión de los genes asociados al trastorno. Estos estudios han examinado la metilación del ADN en regiones específicas del genoma y han encontrado diferencias en la metilación en individuos con autismo en comparación con aquellos sin la condición. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la regulación de genes involucrados en el desarrollo del cerebro y la función neuronal.^(13, 14)

Se han identificado fármacos, metabolitos, toxinas y nutrientes que incrementan el riesgo alteraciones relacionadas al desarrollo de autismo, sobre todo en el periodo prenatal. Recientemente el interés se ubica más allá del cerebro, se ha propuesto que el sistema inmune y el eje cerebro-intestino-microbiota desempeñan un papel considerable. Desde el concepto de enfoque de riesgo, han sido diferentes factores los que han generado controversia para referirse al autismo; uno de ellos, que sobresale en cualquier fuente primaria, es la relación entre la ingesta de ácido fólico durante el embarazo y el autismo.⁽¹⁵⁾

Los folatos y el neurodesarrollo son un tema de gran interés en la comunidad científica internacional. Sin bien se ha encontrado en estudios de cohorte prospectivos que la ingesta reducida en folatos durante el embarazo predispone a problemas del neurodesarrollo e incluso a trastornos neuropsiquiátricos en la edad adulta, la información actual disponible confirma que dosis elevadas de ácido fólico durante el embarazo aumentan el riesgo de presentar TEA.⁽¹⁶⁾





El TEA se ha relacionado con diferentes factores, lo cuales se pueden presentar de manera individual, así como interrelacionados, dando a este espectro la heterogeneidad que actualmente lo caracteriza.^(17,18)

Genética y autismo

El TEA como trastorno del desarrollo neurológico ha sido asociado frecuentemente con las alteraciones genéticas, creyéndose que estas son su principal causa. En consecuencia, se ha estudiado de forma detallada la influencia del aspecto genético en cada síntoma característico de esta condición con la finalidad de identificar cómo influyen los genes en su patogénesis. A lo largo del tiempo, se ha demostrado la implicación de una serie de genes en la etiología del autismo.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

La duplicación del locus 15q11-13, constituye la aberración citogenética más comúnmente asociada al TEA, reportada en cerca del 3 % de los pacientes con autismo. En adición al autismo, el fenotipo de la duplicación del 15 incluye grados variables de deterioro cognitivo, afectación motora y dismorfias. Cuando la duplicación es de origen materno, existe un alto riesgo para el TEA.⁽¹⁹⁾

Escasos los reportes que relacionan la duplicación del cromosoma 15 de origen paterno con el déficit motor y/o cognitivo. La regulación de la expresión de los genes en este segmento del cromosoma 15 es complicada, involucra la metilación diferencial y expresión antisentido y no codificada de ARNs. La expresión de un número determinado de genes está sujeta al tipo de tejido y regulación monoalélica que posean.⁽¹⁹⁾

Se incluyen al menos dos genes que son expresados desde el cromosoma materno en el cerebro: el gen UBE3A y el gen ATP10A. Cuando ocurre la duplicación en la región 15q11-13 del cromosoma materno, se mantiene la impronta y se adicionan copias de UBE3A que se traduce en niveles incrementados de los productos del gen, el

E6-AP ubiquitin proteína ligasa, que provoca alteraciones en la producción de la proteína mediada por ubiquitina. Por su parte, cuando el segmento comúnmente duplicado es de origen paterno, también existen genes candidatos para el TEA. Estos incluyen dos genes que se expresan en el cerebro y codifican proteínas importantes para el desarrollo neuronal: NECDIN (NDN) y MAGE – like 2 (MAGEL2).⁽¹⁹⁾

Una de las primeras regiones identificadas en estudios de ligamientos en pacientes con TEA, abarca la mayoría del brazo largo del cromosoma 7 y los análisis de ligamiento indicaron dos o más loci susceptibles en dicho cromosoma. Dentro de los genes estudiados, el DLX5 ha sido un atractivo gen candidato para los TEA, ya que es miembro de una familia de genes que codifican un grupo de factores de la transcripción Homeobox, los que juegan un importante papel en el desarrollo del sistema nervioso central.⁽²⁰⁾

El producto de los genes DLX5 y DLX2 regula la expresión de la enzima Ácido Glutámico Decarboxilasa, que interviene en el metabolismo del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) por lo que van orientando en zonas del genoma que son de gran interés en el estudio del autismo. Así tenemos, que en el brazo largo del cromosoma 7 existen zonas candidatas para el estudio del autismo y al menos en los estudios de ligamientos se sugieren dos loci con probabilidades, ellas son el 7q32.2 y el otro el 7q35-36.2. En estudios realizados en genes imprintados, con expresión en alelos de origen paterno en la región crítica 7q32.2 se evidenció que el estado de metilación de los genes MEST y COPG2 puede relacionarse con permutaciones y estas a su vez, participar en la patogenia del autismo.⁽²⁰⁾

Epigenética en el TEA

La etiología del TEA sigue siendo desconocida, pero se cree que las interacciones gen-ambiente, mediadas a través de mecanismos epigenéticos, son un factor contribuyente clave.⁽²¹⁾





La epigenética se trata de factores y procesos moleculares alrededor del ADN que regulan la actividad del genoma independientemente de la secuencia del ADN y son mitóticamente estables, tales como: la metilación del ADN, las modificaciones de histonas, cambios estructurales en la cromatina, ARN no codificante y metilación del ARN. Cuando las alteraciones epigenéticas se programan en las células germinales, tienen el potencial de promover en las generaciones siguientes la herencia epigenética transgeneracional de enfermedades y alteraciones fenotípicas. Esto se traduce en que, la desregulación de cualquiera de estas vías resulta perjudicial para el desarrollo y por ende, las funciones neuronales normales, lo que puede provocar diversas patologías como el trastorno del espectro autista.⁽²²⁾

La metilación del ADN es una de las marcas epigenéticas mejor caracterizadas estudiadas, se ha considerado como una marca de gran estabilidad que se encuentra en células diferenciadas. La alteración de este proceso molecular influye en la actividad genómica y en el caso de su relación con el autismo, la supresión de la expresión de elementos repetitivos es una forma mediante la cual la metilación del ADN mantiene la estabilidad e integridad genómica y que se ha demostrado que esta inestabilidad se encuentra asociada con muchas enfermedades y trastornos como el autismo.^(23,24)

En un análisis de la epigenética del esperma de los procesos moleculares que afectan a la expresión génica, realizado por Garrido et al.⁽²²⁾, en dos grupos de hombres: trece que habían concebido hijos con autismo y otros trece cuyos hijos no presentaban TEA, centrándose específicamente en la metilación del ADN. Se detectaron 805 regiones diferenciales de metilación del ADN que podrían actuar potencialmente como biomarcadores epigenéticos en la transmisión del autismo por parte de los padres.

Se prevé que las exposiciones paternas ancestrales o tempranas que alteran la epigenética de la línea germinal sean un componente molecular de la etiología del TEA. Los autores en sus conclusiones refieren que han proporcionado nuevas pistas sobre los cambios epigenéticos que se producen en TEA, y sugieren dos posibles biomarcadores epigenéticos que facilitarían el diagnóstico del trastorno. De manera similar, presentan evidencia de una clara diferenciación en la metilación del ADN entre los subgrupos de TEA, con o sin regresión mental.⁽²²⁾

García Ortiz et al.⁽²⁵⁾, analizaron muestras de sangre de 50 pacientes infantiles con TEA y otro medio centenar de muestras de niños sanos, con la finalidad de buscar alteraciones en la metilación del ADN. Según los resultados, en el caso de las muestras de sangre de pacientes autistas, se observó un mayor nivel de metilación en un gen (NCAM1) relacionado con la adhesión celular, una molécula cuya relación con el TEA ya había sido sugerida en estudios anteriores realizados por los autores. El hecho de que se produzca un aumento en los niveles de metilación de un gen, equivale a un mayor descontrol en este complejo proceso de encendido y apagado de genes.

El aumento de metilación, se puede equiparar a más interruptores de apagado, lo que equivale, probablemente, a que los niveles de expresión de estos genes sean menores. Además, se han encontrado diferencias en los patrones de metilación de este gen y de otra molécula (NGF) relacionada con el sistema nervioso del individuo entre pacientes con TEA que sufren una regresión del neurodesarrollo y los que no padecen esta regresión mental durante los dos primeros años de vida.⁽²⁵⁾

El TEA se encuentra relacionado a la desregulación de proteínas que controlan la modificación de histonas. H3K4me3 es una modificación epigenética de la proteína de empaquetamiento de ADN Histona H que participa en la formación de cromatina abierta y en la activación genética y juega un papel importante en la regulación de la





diferenciación, el crecimiento y la plasticidad que son necesarios para el aprendizaje y la memoria del hipocampo. Por ello, se han realizado recientemente estudios que afirman que los cambios de niveles de H3K- 4me3 producidos en las neuronas se correlacionan con el TEA.⁽²⁶⁾

Otras modificaciones epigenéticas relacionadas con el desarrollo de TEA son:⁽²⁶⁾

- KDM5C: participa en la regulación de la transcripción y la remodelación de la cromatina. Asociada a la discapacidad intelectual y conducta autista.
- HIST1H1E: encargada de organizar la estructura de la cromatina de orden superior y de regular la transcripción genética.
- CHD8: codifica las helicasas dependientes de ATP, las cuales están involucradas en la remodelación de la cromatina. Produce una inhibición de los genes objetivo de Wnt- β -catenina, y muchos de los genes objetivo CHD8 incluyen genes de riesgo de TEA.
- ARID1B, ADNP y BCL11A: codifican proteínas que interactúan directamente con miembros de SWI/SNF humano dependiente de ATP y participan en la remodelación de la cromatina. Son esenciales para la autorrenovación del progenitor neural, la sinaptogénesis, la diferenciación neural, la apoptosis y el desarrollo cognitivo. Se encuentran frecuentemente mutados en el TEA.

Otro factor importante relacionado con el origen del autismo, es el ARN no codificante, juega un papel crucial en la regulación de la estructura de la cromatina y la expresión genética. Los microARN (miARN) son moléculas cortas de ARN no codificantes que varían de 15 a 22 nucleótidos. Son reguladores epigenéticos que controlan la expresión de muchos genes a nivel de postranscripción bloqueando la síntesis de proteínas o induciendo la degradación del ARNm. Se conoce que el 50% de los genes humanos están

regulados por miARN y controlan todas las vías funcionales involucradas en la diferenciación celular, proliferación, desarrollo y apoptosis. Hasta la fecha, alrededor de la mitad de todos los miARN identificados en humanos se expresan en el cerebro.⁽²⁷⁾

Los autores del presente artículo consideran que la epigenética mantiene un estrecho vínculo con los mecanismos encargados del desarrollo de diversas enfermedades que afectan al neurodesarrollo, donde el autismo es una de las de mayores implicaciones, de ahí la necesidad de realizar investigaciones de mayor alcance respecto a este importante tema, al ser un trastorno frecuente en la población actual.

Conclusiones

Los mecanismos epigenéticos desempeñan un papel crucial en el desarrollo del autismo. La metilación del ADN, las modificaciones de histonas y otros procesos epigenéticos pueden influir en la expresión génica y en la plasticidad neuronal, contribuyendo a la etiología y manifestación del trastorno del espectro autista.

Referencias Bibliográficas

1. Vega S, Rojas V. Aspectos éticos en el diagnóstico y tratamiento del espectro del autismo. *Rev. méd. Clín. Las Condes* [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 33(4):400–404. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.07.03>
2. Grañana N. Espectro autista: una propuesta de intervención a la medida, basada en la evidencia. *Rev. méd. Clín. Las Condes* [Internet]. 2022 Jul 1 [citado 2024 Apr 16]; 33(4):414–23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000785>
3. López I, Förster J. Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. *Rev. méd. Clín.*





- Las Condes [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 33(4):367–78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.06.004>
4. Balachandar V, Mahalaxmi I, Neethu R, Arul N, Abhilash VG. New insights into epigenetics as an influencer: An associative study between maternal prenatal factors in Autism Spectrum Disorder. *Neurology Perspectives* [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 2(2):78–86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2022.01.002>
 5. Jaramillo Arias P. Historical perspective of autism spectrum disorder. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 38(2):. Disponible: <https://www.acnweb.org/images/acta/acta2022/anticipada/1-RV-perspectiva%20historica.pdf>
 6. Lopes Cardoso I, Almeida S. Genes Involved in the Development of Autism. *International Archives of Communication Disorder* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2024]; 2(1):. Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/iacod/international-archives-of-communication-disorder-iacod-2-011.php?jid=iaco>
 7. Instituto Nacional de la Salud infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver - NICHD. ¿Qué causa el autismo? [Internet]. <https://espanol.nichd.nih.gov/>. 2019 [cited 2024 Apr 16]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/autism/informacion/causas>
 8. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [citado 26/04/2024]. *Temas de Salud: Autismo*; [aprox 6 p.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
 9. Morocho Fajardo KA, Sánchez Álvarez DE, Patiño Zambrano VP. Perfil epidemiológico del autismo en Latinoamérica. *Salud & Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [citado 26/04/2024]; 1(2):14–25. Disponible en: <https://saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec/index.php/salud/article/view/25/23>
 10. Jouve De La Barreda N. La epigenética. Sus mecanismos y significado en la regulación génica. 2020 [citado 26/04/2024]; 31(103):405–19. Disponible en: <http://aebioetica.org/revistas/2020/31/103/405.pdf>
 11. Lopes Cardoso I, Almeida S. Genes Involved in the Development of Autism. *J. Commun. Disord* [Internet]. 2019 [citado 26/04/2024]; 2(1):. Disponible en: <https://clinmedjournals.org/articles/iacod/international-archives-of-communication-disorder-iacod-2-011.php?jid=iaco>
 12. Echávarri de Miguel M. Epigenética y patología humana. Trabajo de fin de grado, Universidad Complutense, Facultad de farmacia [Internet]. 2020 [citado 26/04/2024]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20EHAVARRI%20DE%20MIGUEL.pdf>
 13. Mouat JS, LaSalle JM. The Promise of DNA Methylation in Understanding Multigenerational Factors in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in Genetics* [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 831221. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8886225/>
 14. Adiego Trasobares A, Villarrocha Ardisa M, Urbón Ladrero E, Universidad de Zaragoza. El Trastorno del Espectro Autista: revisión bibliográfica del concepto de autismo y vinculación con el mundo de las emociones [Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2021. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/1064>
 15. Alcalá GC, Ochoa Madrigal MG. Trastorno del espectro autista. *Revista de la Facultad de Medicina* [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 65(1):7–20. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?scri>





- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789568/pdf/13148_2020_20Article_995.pdf
16. U.S. Food and Drug Administration. U S Food and Drug Administration [Internet]. Fda.gov. 2021 [citado 2024 Apr 21]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
 17. World Health Organization. World Health Organization [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2022 [citado 26/04/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/>
 18. Cerrato Huayaney JK. Tratamiento del Trastorno del Espectro Autista. Diagnóstico [Internet]. 2021 [citado 26/04/2024]; 60(3):145–9. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/303/321>
 19. González Nieves, S Evaluación genética y epigenética del BDNF en el trastorno del espectro autista. [Internet]. Uniandes; 2018 [citado 26/04/2024] 20 hojas. Disponible en: <http://hdl.handle.net/1992/35113>
 20. Ruggieri V, Arberas C. Mecanismos epigenéticos involucrados en la génesis del autismo. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2022 [citado 2024 Abr 16]; 82(Suppl 1): 48-53. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000200048&lng=es.
 21. Castillo Batista M, Ortega Rodríguez DA, D’Illo Gil HDV. Papel de la epigenética en el origen del autismo. RECIMUNDO [Internet]. 2023 [citado 26/04/2024]; 7(3):228-37. Disponible en: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/2109>
 22. Garrido N, Cruz F, Egea RR, Simon C, Sadler-Riggleman I, Beck D, et al. Sperm DNA methylation epimutation biomarker for paternal offspring autism susceptibility. Clin. Epigenetics [Internet]. 2021 [citado 226/04/2024]; 13(1):. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789568/pdf/13148_2020_20Article_995.pdf
 23. Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. Rev. méd. Clín. Las Condes [Internet]. 2022 [citado 26/04/2024]; 33(4):347–57. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000736#-bib0125>
 24. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, Yao B. Epigenetic Regulations in Neuropsychiatric Disorders. Front. Genet [Internet]. 2019 [citado 26/04/2024]; 10:.. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6458251/>
 25. García Ortiz MK, Morales Ruiz T de J, Gómez Fernández A, Flores Rojas K, Gil Campos M, et al. Analysis of Global and Local DNA Methylation Patterns in Blood Samples of Patients With Autism Spectrum Disorder. Front. Pediatr [Internet]. 2021 [citado 26/04/2024]; 9:.. Disponible en: <https://10.3389/fped.2021.685310.PMID:34676183;PMCID:PMC8524094>
 26. Martín Ávila P. Factores de riesgo del trastorno del espectro autista. Tesis de grado, Universidad de Salamanca, Facultad de Enfermería, Salamanca. [Internet]. 2020 [citado 26/04/2024]. Disponible en: https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/143268/TFG_MartinAvila_FactoresRiesgoEspectroAutista.pdf;jsessionid=6A4232682E4559636218AB-6789BA108A?sequence=1
 27. Yoon SH, Choi J, Lee WJ, Do JT. Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder. J Clin Med [Internet]. 2020 [citado 26/04/2024]; 9(4):966. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/966>





Declaración de autoría

EGR: Conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, validación, redacción del borrador original, revisión, edición.

FMG: investigación, metodología, administración del proyecto, validación.

VMRC: investigación, metodología, administración del proyecto, validación.

GAHÁ: investigación, metodología, administración del proyecto, validación.

Financiación

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

