

DOI: 10.26820/recimundo/7.(4).oct.2023.85-93

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2124>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de investigación

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 85-93



Genética y epigenética del trastorno del espectro autista

Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder

Genética e epigenética da perturbação do espetro do autismo

**María Virginia Lema Lino¹; Rita Paulina Lema Lino²; Francisco Xavier Salazar Monar³;
Paola Karina Bonilla Sánchez⁴**

RECIBIDO: 11/05/2023 **ACEPTADO:** 11/07/2023 **PUBLICADO:** 28/10/2023

1. Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional; Médica; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-9235-2860>
2. Médica; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; lema.rita.ll@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0004-9349-8676>
3. Magíster en Seguridad y Salud Ocupacional; Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; fco.salazar21@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-2836-7517>
4. Médico; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; paolabonilla2596@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0002-5840-545X>

CORRESPONDENCIA

María Virginia Lema Lino
director@recimundo.com

Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo heterogéneo de trastornos del neurodesarrollo caracterizados por problemas en la interacción social y la comunicación, así como por la presencia de conductas repetitivas y estereotipadas. Esta patología ha identificado mecanismos epigenéticos de acuerdo a la ocurrencia de dichos trastornos en pacientes con desordenes donde se han comprobado mutaciones epigenéticas o en otros en que se han implicado factores reguladores epigenéticos. Aunque las causas del TEA en gran medida se desconocen, los estudios han demostrado que tanto los factores genéticos como los ambientales desempeñan un papel importante en la etiología de estos trastornos. Los estudios de hibridación genómica comparativa y de secuenciación del exoma/genoma completo identificaron un número de copias común y raro o variantes de un solo nucleótido en genes que codifican proteínas involucradas en el desarrollo del cerebro, que desempeñan un papel importante en la formación y función de neuronas y sinapsis. La etiología genética se reconoce en aproximadamente 25 a 35% de los pacientes con TEA. En este artículo, se revisa el estado actual del conocimiento sobre la etiología genética del TEA y también se propone un algoritmo de diagnóstico para los pacientes.

Palabras clave: Trastornos del espectro autista, Variantes del número de copias, Variantes de un solo nucleótido, Heredabilidad, Sinapsis, Epigenética.

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are a heterogeneous group of neurodevelopmental disorders characterized by problems in social interaction and communication, as well as the presence of repetitive and stereotyped behaviors. This pathology has identified epigenetic mechanisms according to the occurrence of said disorders in patients with disorders where epigenetic mutations have been proven or in others in which epigenetic regulatory factors have been implicated. Although the causes of ASD are largely unknown, studies have shown that both genetic and environmental factors play an important role in the etiology of these disorders. Comparative genomic hybridization and whole exome/genome sequencing studies identified common and rare copy number or single nucleotide variants in genes encoding proteins involved in brain development, which play an important role in brain formation and function. of neurons and synapses. Genetic etiology is recognized in approximately 25 to 35% of ASD patients. In this article, we review the current state of knowledge on the genetic etiology of ASD and also propose a diagnostic algorithm for patients.

Keywords: Autism spectrum disorders, Copy number variants, Single nucleotide variants, Heritability Synapse, Epigenetic.

RESUMO

As perturbações do espectro do autismo (PEA) são um grupo heterogéneo de perturbações do neurodesenvolvimento caracterizadas por problemas na interação social e na comunicação, bem como pela presença de comportamentos repetitivos e estereotipados. Esta patologia identificou mecanismos epigenéticos de acordo com a ocorrência das referidas perturbações em pacientes com perturbações em que foram comprovadas mutações epigenéticas ou noutros em que foram implicados factores reguladores epigenéticos. Embora as causas das PEA sejam em grande parte desconhecidas, os estudos demonstraram que tanto os factores genéticos como os ambientais desempenham um papel importante na etiologia destas perturbações. Os estudos de hibridação genómica comparativa e de sequenciação do exoma/genoma completo identificaram variantes comuns e raras do número de cópias ou de nucleótido único em genes que codificam proteínas envolvidas no desenvolvimento do cérebro, as quais desempenham um papel importante na formação e função dos neurónios e sinapses. A etiologia genética é reconhecida em cerca de 25 a 35% dos doentes com PEA. Neste artigo, revemos o estado atual dos conhecimentos sobre a etiologia genética das PEA e propomos também um algoritmo de diagnóstico para os doentes.

Palavras-chave: Perturbações do espectro do autismo, Variantes do número de cópias, Variantes de nucleótido único, Hereditariedade Sinapse, Epigenética.

Introducción

Los trastornos del espectro autista (TEA) son uno de los grupos más prevalentes de trastornos del neurodesarrollo que afecta alrededor del 1 al 2% de la población con una proporción promedio entre hombres y mujeres de 4 a 5:1. El TEA se caracteriza por interacciones sociales y déficits de comunicación, comportamiento repetitivo y estereotipado. Además, “aproximadamente el 31% de los pacientes con TEA también presentan discapacidad intelectual (DI), y entre el 20% y el 37% padecen epilepsia” (Lai, Lombardo, & Baron-Cohen, 2014).

Las anomalías epilépticas del electroencefalograma (EEG) se pueden encontrar generalmente en niños autistas, incluso sin incidencia de convulsiones. Los niños con TEA suelen presentar otras afecciones psiquiátricas y médicas, incluidos trastornos de ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del sueño y problemas gastrointestinales (Celis & Ochoa, 2022).

El trastorno esencial del espectro autista se diagnostica en aproximadamente el 75% de los pacientes con TEA. “La prevalencia de este tipo de TEA se encuentra en aproximadamente el 35% de los hermanos y alrededor del 20% de los casos tienen antecedentes familiares positivos de TEA” (Geschwind & State, 2015). Mientras que el TEA sindrómico ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes. En estos individuos, los rasgos autistas coexisten con rasgos dismórficos o anomalías congénitas. Además, “el riesgo de recurrencia entre hermanos es menor (4%-6%) que en los TEA esenciales, y los antecedentes familiares son menos frecuentes (9%)” (Duffney LJ & Jiang, 2018)

Aunque se demostró que los TEA tienen una compleja etiología multifactorial, los estudios de gemelos demostraron una fuerte contribución genética. “La tasa de concordancia de los trastornos autistas en gemelos monocigotos son del 70 al 90%, mien-

tras que en los gemelos dicigóticos es de hasta el 30% y del 3 al 19% en hermanos en general” (Ronald & Hoekstra, 2014). Una concordancia dos veces mayor entre hermanos completos que entre medios hermanos proporcionó evidencia de que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo del TEA.

Aunque los antecedentes del TEA sólo se comprenden parcialmente, la gran cantidad de síntomas observados en los pacientes con trastornos autistas sugiere que los TEA tienen múltiples factores etiológicos, tanto genéticos como ambientales. Además, “la interacción gen-ambiente puede conducir a anomalías epigenéticas y provocar alteraciones en la anatomía del cerebro y la conectividad características del TEA” (Schaevitz & Berger-Sweeney, 2012).

Metodología

Esta investigación está dirigida al estudio del tema “*Genética y epigenética del trastorno del espectro autista*”. Para realizarlo se usó una metodología descriptiva, con un enfoque documental, es decir, revisar fuentes disponibles en la red, cuyo contenido sea actual, publicados en revistas de ciencia, disponibles en Google Académico, lo más ajustadas al propósito del escrito, con contenido oportuno y relevante desde el punto de vista científico para dar respuesta a lo tratado en el presente artículo y que sirvan de inspiración para realizar otros proyectos. Las mismas pueden ser estudiadas al final, en la bibliografía.

Resultados

Anomalías cromosómicas

Actualmente, “se estima que las técnicas clásicas de cariotipo pueden revelar aberraciones cromosómicas en aproximadamente entre el 2 y el 5% de los individuos con TEA” (Liu & Takumi, 2014). Grandes anomalías cariotípicas desequilibradas se encuentran con mayor frecuencia en casos de TEA con características dismórficas asociadas.

Se han informado alteraciones cromosómicas estructurales para cada cromosoma e incluyen eliminaciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones y cromosomas marcadores. La mayoría de las aberraciones estructurales son raras y su papel causal en el TEA no está claro, pero pocas de ellas son recurrentes. “La anomalía cromosómica más frecuente detectada en 1-3% de los niños con TEA es la duplicación materna de 15q11q13, con tamaño variable” (Girirajan & Rosenfeld, 2012).

Muchos genes de esta región cromosómica tienen funciones esenciales en el cerebro, como “GABRA5 y GABRB3 (receptores GABA), UBE3A y HERC2 (componentes del complejo proteasómico) y SNRPN (ribonucleoproteína péptido N), así como CYFIP1 (el FMRP que interactúa)” (Puffenberger, Jinks, & Wang, 2012). Otras anomalías cromosómicas identificadas en pacientes con TEA incluyen aneuploidías: 21 (síndrome de Down), X (síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, síndrome XXX) e Y (síndrome XYY).

Copiar variaciones de números

La hibridación genómica comparativa de matrices (matriz CGH) permite detectar microdeleciones y micro duplicaciones cromosómicas que son demasiado pequeñas para ser identificadas mediante cariotipo. “Los estudios de investigación han demostrado que las CNV (variantes del número de copias) clínicamente relevantes invisibles en el análisis de cariotipo se detectan en el 7-14% de los pacientes con TEA idiopático” (Geschwind & State, 2015).

Las CNV raras se identifican con mayor frecuencia en personas con TEA esporádico que en casos autistas con un hermano afectado. La (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, (2014) realizó uno de los primeros estudios que demostró la asociación de las CNV de novo con el TEA. “Identificaron tales CNV en el 10% de los pacientes de familias simples y en el 3% de los individuos de familias múltiples, y sólo en el 1% de los controles”. Esto

sugiere que las CNV raras de novo pueden ser factores de riesgo importantes para el TEA, especialmente en pacientes con trastorno esporádico.

Las variantes del número de copias se pueden dividir en CNV recurrentes y no recurrentes que se correlacionan con la presencia de elementos específicos de la estructura del genoma que predisponen a su aparición. Las CNV recurrentes comparten un tamaño y puntos de interrupción comunes y son causadas por recombinación homóloga no alélica (NAHR) entre repeticiones de baja copia (LCR).

Los LCR son bloques de ADN de 10 kb a varios cientos de kilobases de tamaño y tienen entre un 95% y un 97% de identidad de secuencia. Este alto grado de similitud de secuencia predispone a NAHR y produce eliminaciones y/o duplicaciones. Mientras que las CNV no recurrentes generalmente surgen por unión de extremos no homólogos (NHEJ), bloqueo de horquilla y cambio de plantilla (FoSTeS) y replicación inducida por rotura mediada por microhomología (MMBIR). NHEJ es el mecanismo utilizado para reparar la rotura del ADN de doble cadena (DSB), pero deja una denominada cicatriz molecular (microhomología o inserción) en las nuevas uniones. FoSTeS i MMBIR son mecanismos basados en replicación.

La mayoría de las CNV detectadas en personas con TEA son esporádicas y no recurrentes, lo que demuestra la heterogeneidad genética de estos trastornos. Las CNV recurrentes más comunes asociadas al TEA son las microdeleciones y microduplicaciones de aproximadamente 600 kb en la región 16p11.2 que se identifican en aproximadamente el 1% de las personas con TEA. La característica fenotípica común en pacientes con deleción 16p11.2 es la macrocefalia, mientras que en pacientes con duplicación tiene microcefalia (Fernandez, Roberts, & Chung, 2010).

Penetrancia incompleta y variable de expresión

Algunas CNV asociadas a TEA se heredan de un progenitor no afectado o se encuentran en poblaciones de control que demuestran una penetrancia diferente de estas CNV. Además, las mismas CNV se detectan tanto en casos de TEA como “en pacientes con otros trastornos neurocognitivos, incluidos retraso mental/DD, epilepsia, esquizofrenia, trastorno bipolar y TDAH, lo que sugiere que el fenotipo final depende de la aparición de genes raros adicionales (o no genéticos)” (Girirajan, Eichler, & EE., Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders, 2010).

Existen algunas explicaciones para la variabilidad fenotípica en los trastornos genómicos. En primer lugar, el tamaño de las CNV puede ser diferente, por lo que implican varios genes y provocan diferentes fenotipos. Además, puede ser una mutación recesiva o un polimorfismo funcional dentro de la región CNV lo que influye en la variabilidad fenotípica. Una variante de un solo nucleótido también puede estar muy próxima a la CNV, modificando así el patrón de expresión de los genes en la región CNV.

Otra causa de penetrancia incompleta de las CNV es el modelo de dos golpes. Se estima que el 10% de los pacientes también portan otra CNV o mutación puntual. Las segundas variantes en un individuo podrían cambiar la dosis de varios genes y dar lugar a diferencias en la gravedad y variabilidad de las características clínicas. “Es posible que un golpe sea suficiente para causar algunas características clínicas, pero un segundo golpe sea responsable de un fenotipo más grave con discapacidad intelectual” (Girirajan & Rosenfeld, 2012).

Síndromes monogénicos asociados con TEA

Aproximadamente entre el 5% y el 10% de los pacientes con TEA tienen síndromes o trastornos monogénicos concurrentes. Los

genes mutados suelen ser reguladores de la expresión de un gran grupo de otros genes.

El síndrome relacionado con el TEA más común es el síndrome del X frágil (FXS), diagnosticado en aproximadamente entre el 1,5% y el 3% de las personas con TEA. El FXS es causado por mutaciones en el gen FMR1 que regula alrededor de 6000 ARNm en el cerebro y desempeña un papel esencial en la plasticidad sináptica (Ascano, Mukherjee, & Bandaru, 2012).

Otro síndrome frecuente relacionado con el TEA es “el complejo de esclerosis tuberosa (CET), que ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes diagnosticados con TEA” (Ascano, Mukherjee, & Bandaru, 2012). Dos genes causantes, TSC1 y TSC2, son inhibidores en la diana de los mamíferos de la vía de señalización de la rapamicina (mTOR) que participa en la traducción local en el sistema nervioso central.

Las mutaciones en el gen MECP2 son responsables del síndrome de Rett que se encuentra en un 1% adicional de las pacientes femeninas con TEA. La proteína MeCP2 (proteína de unión a metil CpG 2) es un factor de transcripción que regula la expresión de muchos genes en las neuronas (Liu & Takumi, 2014).

Estudios de asociación de todo el genoma

Los estudios de ligamiento examinan la segregación de regiones cromosómicas con el fenotipo entre genealogías multi afectadas. “La investigación de variantes hereditarias dentro de familias con TEA está respaldada por la alta recurrencia entre hermanos” (Sandin S., Lichtenstein, Kujala-Halkola, & R., 2014). Sin embargo, el estudio de vinculación tiene poca potencia para trastornos con etiología compleja y variantes hereditarias de significado incierto. “Un estudio de vinculación anterior identificó señales de vinculación en casi todos los cromosomas, pero la región cromosómica más replicada fue 7q35” Schizophrenia

Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, (2014).

Los genomas de las personas se diferencian entre sí en variantes genéticas llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (SNP). A pesar de que la mayoría de estas variantes son comunes y ocurren al menos en el 1% de la población, algunos de estos SNP pueden aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades complejas y poligénicas (Voineagu, 2012). Además, cuanto más compleja es la enfermedad, mayor es la probabilidad de que muchos genes estén asociados y muchos polimorfismos diferentes afecten a su heterogeneidad; por lo tanto, se debe probar el tamaño de cohorte mayor.

Genes asociados con el TEA

Las mutaciones y las CNV implican que genes codifican proteínas que desempeñan un papel importante en la remodelación de la cromatina (CHD8, BAF155), así como moléculas de adhesión de células sinápticas (familias Neurexin y Neuroligin, CNTN4), neurotransmisores y proteínas de andamiaje en sinapsis (SHANK2 y SHANK3) y proteínas de canales iónicos (CACNA1A, CACNA1H, SCN1A, SCN2A).

Las proteínas también están implicadas en las vías de señalización y redes neuronales ligadas a la vía de transcripción y traducción de genes sinápticos (FMR1, TSC1, TSC2, PTEN, NF1, CYF1P1), vía de ubiquitinación (UBE3A, PARK2, TRIM33), síntesis y degradación de proteínas, y participa en el desarrollo, formación y función de sinapsis y neuronas (Hormozdiari & Kichaev, 2015)

Además, los resultados de los estudios indican que un desequilibrio en las entradas sinápticas de excitación e inhibición podría explicar los déficits en las funciones sociales y cognitivas presentes en los pacientes con TEA. La remodelación de la cromatina regula la expresión genética y puede influir en la formación y diferenciación de las neuronas.

La tecnología de secuenciación de próxima generación permite un análisis preciso de todo el exoma o genoma del paciente y detecta cambios de nucleótidos únicos en un solo experimento. Hasta ahora, los estudios genéticos “identificaron más de 1000 genes que contribuyen al riesgo de TEA. Se han identificado mutaciones exónicas de novo en los genes expresados en el cerebro en aproximadamente entre el 5 y el 14% de los individuos con TEA idiopático” (Geschwind & State, 2015). La mutabilidad depende de la secuencia y la cromatina. Las características y también las regiones flanqueadas por duplicaciones segmentarias pueden conducir un aumento en mutaciones recurrentes mediadas por recombinación homóloga no alélica (Michaelson, Y, & Gujral, 2012).

Epigenética

Los mecanismos epigenéticos modulan la conformación de la cromatina y regulan la expresión de muchos genes sin alteraciones en la secuencia de ADN. Varios estudios demostraron el papel de la desregulación epigenética en la etiología del TEA. Se informaron mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en el mecanismo epigenético en pacientes con TEA o DI. Los autores Duffney LJ & Jiang, (2018) informaron “una mutación de novo en el gen HIST1H1E que codifica la proteína conectora de histonas H1 en un niño de 10 años con autismo y discapacidad intelectual”.

Además, los autores Atladóttir & Henriksen, (2012) sugirió que “los mecanismos epigenéticos pueden activar las respuestas inmunes durante el embarazo y también aumentar la susceptibilidad al TEA”. Los resultados de este gran estudio poblacional implicaron que la infección materna por influenza se relacionó con una prevalencia dos veces mayor de tener un hijo con TEA, un período prolongado de fiebre durante el embarazo se asoció con una prevalencia tres veces mayor de autismo en los niños, y el uso de diversos antibióticos es un riesgo factores para el TEA.

Recientemente, varios estudios exploraron el papel de los miARN (microARN) en la etiología del TEA y demostraron la alteración de la expresión de los miARN en pacientes con TEA. El microARN es una pequeña molécula de ARN no codificante, de 18 a 22 nucleótidos de longitud. “La formación de estas moléculas se produce en varios pasos. El primero de ellos es una transcripción que conduce a la formación de una forma precursora llamada pri-miRNA (miRNA primario)” (Geschwind & State, 2015). Luego, se procesa la primera transcripción que conduce a la generación de pre-miARN de ~ 70 nucleótidos de longitud. Ambos pasos tienen lugar en el núcleo celular. El pre-miARN se transporta al citoplasma, donde una serie de procesos conducen a la formación de una molécula de miARN monocatenaria, funcional y madura.

Aproximadamente la mitad de todos los miARN humanos conocidos se expresan en el cerebro. “Se cree que alrededor del 50% de los genes humanos están regulados por estas moléculas y los miRNA controlan adecuadamente todas las vías funcionales involucradas en la diferenciación, proliferación, desarrollo y apoptosis celular” (Duffney LJ & Jiang, 2018). Cada miARN puede potencialmente regular la expresión de numerosos genes y cada gen puede estar regulado por diferentes miARN. Existen diferentes perfiles de expresión de miARN en células particulares que permiten una modificación precisa del nivel de expresión de genes individuales según las necesidades actuales de una determinada célula.

Modelos genéticos de TEA

Existen algunas hipótesis que pueden explicar la etiopatogenia del TEA. Con base en los resultados de los estudios GWAS, aCGH y secuenciación, se puede concluir que existen variantes comunes (CV) que aumentan el riesgo de desarrollo de la enfermedad, pero no son suficientes para el trastorno, y variantes raras (RV) con moderado o tamaño del efecto grande (ya sea

CNV o SNV raros), tanto de novo como heredados de los padres.

El primer modelo propuesto es la hipótesis de variante rara-enfermedad común (RVCD), que sugiere que una variante genética rara con un riesgo significativo causa TEA. Este modelo “está respaldado por la presencia de mutaciones de novo en pacientes con TEA que no se encuentran en el grupo de control, de manera similar en formas sindrómicas de TEA donde la alteración de un solo gen causa el trastorno” (Sandin & Lichtenstein, The familial risk of autism, 2014). Sin embargo, la mayoría de estos síndromes demuestran penetrancia incompleta y expresividad variable para el TEA. Por ejemplo, sólo el 30% de los pacientes con síndrome FraX tienen TEA coexistente, el 10% no muestra ninguna característica fenotípica autista y algunos tienen solo algunas características de TEA.

El segundo y tercer modelo poligénico suponen que el TEA es resultado de la combinación de variantes raras y comunes en el segundo modelo poligénico, el TEA es el resultado de la aparición de un solo RV entre los CV. Según el tercer modelo, los TEA son causados por una combinación de variantes raras y comunes (Celis & Ochoa, 2022).

En un cuarto modelo poligénico, “un VD predispone al trastorno, mientras que un segundo VD provoca el trastorno o una patología mayor, en comparación con pacientes con un solo VD” (Celis & Ochoa, 2022).

Estrategia de diagnóstico genético

El TEA es un trastorno heterogéneo y la etiología genética se reconoce sólo en alrededor del 25 al 30% de los pacientes. Esta proporción es mayor en personas con TEA con características dismórficas, malformaciones congénitas, convulsiones o micro/macrocefalia.

El TEA puede estar asociado con algunos síndromes monogénicos o trastornos metabólicos. Por lo tanto, “el paciente debe

tener una evaluación médica para detectar la presencia de las características clínicas características de estas enfermedades y se deben realizar pruebas moleculares para detectar mutaciones en los genes asociados con estos trastornos” (Michaelson, Y, & Gujral, 2012). Entre los trastornos de un solo gen para los cuales el TEA puede ser parte del espectro fenotípico, debido a la incidencia entre los casos de TEA, se deben excluir las mutaciones en tres genes.

Se recomienda una prueba de detección del síndrome de X frágil para todos los pacientes masculinos, incluso si no presentan ningún signo clínico característico del FXS. Adicionalmente, se deben considerar “las pruebas femeninas para detectar mutaciones en FMR1 en caso de un patrón de herencia ligado al cromosoma X de trastornos del desarrollo neurológico, características clínicas del síndrome de X frágil o insuficiencia ovárica prematura en parientes cercanos” (Sandin & Lichtenstein, 2014).

En todos los casos en los que el análisis de aCGH fuera normal, se podría considerar la secuenciación completa del exoma o del genoma, especialmente en pacientes con DI asociada. Las tecnologías NGS aún no son una prueba diagnóstica de primer nivel, debido a la dificultad de interpretación de los resultados. Sin embargo, esto puede cambiar debido a un número cada vez mayor de estudios NGS realizados en grandes cohortes de pacientes autistas. Los datos de secuenciación de estos estudios probablemente ayudarán en la interpretación de los resultados de la NGS. En cada caso es necesario el asesoramiento genético.

Conclusión

Aunque los microarrays cromosómicos y las tecnologías de secuenciación han mejorado enormemente la comprensión de la etiología genética del TEA, todavía queda mucho más por descubrir. A pesar de las diferentes patologías identificadas e involucradas con el TEA, las variantes genéticas clasificadas como etiológicas juegan un papel importante.

Los factores se identifican sólo en aproximadamente el 25-35% de los casos. Además, muchas variantes genéticas responsables del TEA se asocian con otros trastornos del neurodesarrollo o con penetrancia incompleta que dificulta la evaluación del riesgo genético como tal.

Se necesitan más estudios para comprender mejor la etiología del TEA y también los diferentes fenotipos entre los pacientes afectados. Se espera que una mayor cantidad de conocimientos sobre la etiopatogenia del TEA y los precios más bajos de tecnologías como la NGS ayuden a desarrollar diagnósticos más precisos y una detección temprana del TEA.

Posiblemente permitirá implementar un tratamiento médico basado en hallazgos genéticos que ahora no está disponible para la mayoría de los pacientes con TEA. El trabajo futuro debería centrarse en la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento para los trastornos autistas basadas en el estudio de modelos animales con las mismas anomalías que se producen en los pacientes con TEA.

Bibliografía

- Ascano, M. J., Mukherjee, N., & Bandaru, P. (2012). FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. *Nature*, 382–386.
- Atladóttir, H., & Henriksen, T. (2012). Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*, 1447–1454.
- Celis, G., & Ochoa. (2022). Trastorno del espectro autista (TEA). *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 65(1), 7-20. Recuperado el 30 de Nov de 2023, de <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v65n1/2448-4865-facmed-65-01-7.pdf>
- Duffney LJ, V. P.-R., & Jiang, Y. (2018). Epigenetics and autism spectrum disorder: a report of an autism case with mutation in H1 linker histone HIST1H1E and literature review. *Am J Med Genet B Neuropsych*, 158-176.
- Fernandez, B., Roberts, W., & Chung, B. (2010). Phenotypic spectrum associated with de novo and inherited deletions and duplications at 16p11.2 in individuals ascertained for diagnosis of autism spectrum disorder. *J Med Genet*, 195–203.

- Geschwind, D., & State, M. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *Lancet Neurol*, 1109–1120.
- Girirajan, S., & Rosenfeld, J. (2012). Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy number variants. *N Engl J Med*, 14(367), 57-85.
- Girirajan, S., Eichler, & EE. (2010). Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet*, R176–R187.
- Hormozdiari, F., & Kichaev, G. (2015). Identification of causal genes for complex traits. *Bioinformatics*, i206–i213.
- Lai, M., Lombardo, M., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *Lancet*, 896–910.
- Liu, X., & Takumi, T. (2014). Genomic and genetic aspects of autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun*, 244–253.
- Michaelson, J., Y, S., & Gujral, M. (2012). Whole-genome sequencing in autism identifies hot spots for de novo germline mutation. *Cell*, 1431–1442.
- Puffenberger, E., Jinks, R., & Wang, H. (2012). A homozygous missense mutation in *HERC2* associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Hum Mutat*, 132-135.
- Ronald, A., & Hoekstra, R. (2014). Progress in understanding the causes of autism spectrum disorders and autistic traits: twin studies from 1977 to the present day. New York: Springer.
- Sandin, S., & Lichtenstein, P. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 1770–1777.
- Sandin, S., & Lichtenstein, P. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 1770–1777.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, & R. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 1770–1777.
- Schaevitz, L., & Berger-Sweeney, J. (2012). Gene-environment interactions and epigenetic pathways in autism: the importance of one-carbon metabolism. *ILAR J*, 322–340.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium . (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 421–427.
- Voineagu, I. (2012). Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. *Neurobiol Dis* , 69–75.

CITAR ESTE ARTICULO:

Lema Lino, M. V., Lema Lino, R. P., Salazar Monar, F. X., & Bonilla Sánchez, P. K. (2023). Genética y epigenética del trastorno del espectro autista. *RECIMUNDO*, 7(4), 85-93. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(4\).oct.2023.85-93](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(4).oct.2023.85-93)

