

**DOI:** 10.26820/recimundo/7.(3).sep.2023.228-237

**URL:** <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2109>

**EDITORIAL:** Saberes del Conocimiento

**REVISTA:** RECIMUNDO

**ISSN:** 2588-073X

**TIPO DE INVESTIGACIÓN:** Artículo de investigación

**CÓDIGO UNESCO:** 32 Ciencias Médicas

**PAGINAS:** 228-237






## Papel de la epigenética en el origen del autismo

Role of epigenetics in the origin of autism

O papel da epigenética na origem do autismo

**Mayelin Castillo Batista<sup>1</sup>; Danais Anniemari Ortega Rodríguez<sup>2</sup>; Helen Del Valle D'Illo Gil<sup>3</sup>**

**RECIBIDO:** 05/06/2023 **ACEPTADO:** 10/07/2023 **PUBLICADO:** 19/10/2023

1. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral; Máster en Asesoramiento Genético; Doctora en Medicina; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; mayelin.castillo@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0001-9101-4106>
2. Máster en Asesoramiento Genético; Doctora en Medicina; Universidad de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; danais.ortegar@ug.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0002-1716-9860>
3. Especialista en Anestesiología; Médica Cirujana; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; dilio-1706@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0002-3850-4891>

### CORRESPONDENCIA

Mayelin Castillo Batista  
mayelin.castillo@ug.edu.ec

**Guayaquil, Ecuador**

## RESUMEN

Es bien sabido que la genética es un componente vinculado con la etiología del autismo, no obstante, la epigenética también se considera un factor asociado. El trastorno del espectro autista (TEA) o autismo es una dificultad del desarrollo que se origina por diferencias en el cerebro, generando problemas con la comunicación, además de la interacción social, y conductas o intereses restrictivos o repetitivos. El crecimiento de la población autista va en aumento acelerado, presentándose en la actualidad en 1 de cada 100 niños. Hasta la fecha se desconoce con exactitud la causa de este trastorno, sin embargo, se ha vinculado con un origen genético, biológico y, más recientemente, con la interacción entre los genes y el ambiente. El propósito de la presente investigación consiste en revisar y plasmar el papel que juega la epigenética en el origen del autismo. El enfoque metodológico de la investigación es una revisión bibliográfica – documental. Los mecanismos epigenéticos moleculares como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante, pueden causar variantes genéticas en el genoma, y han sido vinculadas con el origen del autismo. Así mismo, podrían influir factores ambientales tales como las infecciones virales, la deficiencia de zinc durante el embarazo, una edad avanzada de los padres, el sexo masculino, el déficit de vitaminas, la disfunción tiroidea materna, algunos fármacos agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico en el embarazo, y la exposición prenatal al alcohol. Otro factor asociado, cuyos estudios han cobrado fuerza más recientemente es la contaminación ambiental.

**Palabras clave:** Epigenética, Origen, Autismo, Relación, Genes.

## ABSTRACT

It is well known that genetics is a component linked to the etiology of autism, however, epigenetics is also considered a fundamental factor. Autism spectrum disorder (ASD) or autism are developmental disabilities that are caused by differences in the brain, generating problems with communication, in addition to social interaction, and restrictive or repetitive behaviors or interests. The growth of the autistic population is increasing rapidly, currently presenting in 1 in 100 children. To date, the exact cause of this disorder is unknown, however, it has been linked to a genetic, biological origin and, more recently, to the interaction between genes and the environment. The purpose of this research is to review and capture the role that epigenetics plays in the origin of autism. The methodological approach of the research is a bibliographical-documentary review. Molecular epigenetic mechanisms such as DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA can cause genetic variants in the genome and have been linked to the origin of autism. Likewise, environmental factors such as viral infections, zinc deficiency during pregnancy, advanced age of the parents, male gender, vitamin deficiency, maternal thyroid dysfunction, some  $\beta$ -2 receptor agonist drugs could have an influence. -adrenergic in pregnancy, and prenatal exposure to alcohol. Another associated factor, whose studies have gained strength more recently, is environmental pollution.

**Keywords:** Epigenetics, Origin, Autism, Relationship, Genes.

## RESUMO

É sabido que a genética é um componente ligado à etiologia do autismo, no entanto, a epigenética também é considerada um fator fundamental. O transtorno do espectro autista (TEA) ou autismo são transtornos do desenvolvimento que são causados por diferenças no cérebro, gerando problemas de comunicação, além de interação social, e comportamentos ou interesses restritivos ou repetitivos. O crescimento da população autista está a aumentar rapidamente, apresentando-se atualmente em 1 em cada 100 crianças. Até à data, a causa exacta desta perturbação é desconhecida, no entanto, tem sido associada a uma origem genética, biológica e, mais recentemente, à interação entre os genes e o ambiente. O objetivo desta investigação é rever e captar o papel que a epigenética desempenha na origem do autismo. A abordagem metodológica da pesquisa é uma revisão bibliográfica-documental. Os mecanismos epigenéticos moleculares, como a metilação do ADN, a modificação das histonas e o ARN não codificante, podem causar variantes genéticas no genoma e têm sido associados à origem do autismo. Do mesmo modo, factores ambientais como infecções virais, deficiência de zinco durante a gravidez, idade avançada dos pais, sexo masculino, deficiência de vitaminas, disfunção da tiroide materna, alguns fármacos agonistas dos receptores  $\beta$ -2 podem ter influência. -adrenérgicos na gravidez, e a exposição pré-natal ao álcool. Outro fator associado, cujos estudos têm ganho força mais recentemente, é a poluição ambiental.

**Palavras-chave:** Epigenética, Origem, Autismo, Relação, Genes.

## Introducción

El Autismo o Trastorno del Espectro Autista (TEA), es un trastorno del neurodesarrollo condicionante de una neurovariabilidad la cual se caracteriza por interacción social disminuida con deficiencia en el desarrollo de la comunicación, ya sea por medio del lenguaje verbal o no verbal, así como inflexibilidad en el comportamiento que se manifiesta con la presentación de conductas repetitivas e intereses restringidos (Celis Alcalá & Ochoa Madrigal, 2022).

Las tasas de autismo han aumentado drásticamente los últimos años. Según la Organización Mundial de la Salud – OMS, (2023) aproximadamente uno de cada 100 niños en todo el mundo, se encuentra dentro del espectro autista.

Igualmente, en Estados Unidos se ha identificado esta condición en 1 de cada 36 niños, cifras basadas en un análisis publicado en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) de los Centros para la Prevención y en Control de las Enfermedades, (CDC, 2023).

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 (Instituto Nacional de la Salud infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver - NICHD, 2019).

Es importante resaltar que esas interacciones gen-ambiente mediadas a través de mecanismos epigenéticos como factor contribuyente del origen del autismo, ha despertado, más recientemente, especial interés en la comunidad científica. La epigenética es 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. 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 (Echávarri de Miguel, 2020).

En consecuencia, el objetivo de la presente investigación consiste en revisar y plasmar el papel que juega la epigenética en el origen del autismo.

## Materiales y Métodos

El desarrollo de la presente investigación se enfocó en una metodología de revisión documental bibliográfica. Con la finalidad de llevar a cabo la búsqueda de información relacionada al tema investigado fueron usadas diferentes bases de datos, entre las que figuran: PubMed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), SciELO, Medigraphic, Dialnet y ELSEVIER, Cochrane, entre otras.

La búsqueda se realizó de manera aleatoria y consecutiva, usando las expresiones o descriptores siguientes: “*epigenética*”, “*epigenética + autismo*”, y “*epigenética + autismo + origen trastornos*”. Con la finalidad de reducir y seleccionar los registros más relacionados al propósito de la investigación, fueron filtrados según criterios de idioma español e inglés, relevancia, correlación temática y fecha de publicación en los cinco años, con excepción de unos pocos registros de data más antigua, cuyo contenido se encuentra vigente y se consideró importante para la investigación.

El material bibliográfico recolectado consistió en artículos científicos, en general, guías clínicas, ensayos clínicos, consensos, protocolos, tesis de posgrado y doctorado, noti-

cias científicas, boletines y/o folletos de instituciones oficiales o privadas de reconocida trayectoria en el ámbito científicoacadémico y demás documentos e informaciones, considerados de interés y con valor de la evidencia científica a criterio del equipo investigador.

## **Resultados**

La etiología del trastorno del espectro autista (TEA) sigue siendo desconocida, pero se cree que las interacciones gen-ambiente, mediadas a través de mecanismos epigenéticos, son un factor contribuyente clave (Tseng, McDougle, & Hooker, 2022).

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 (espermatozoide u óvulo), 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 y trastornos, entre ellos, el trastorno del espectro autista. (Garrido et al., 2021)

El organismo tiene la capacidad de cambiar adaptativamente su fenotipo en respuesta a variaciones del ambiente, esto se conoce con el nombre de plasticidad fenotípica. Al respecto, Legüe, (2022) con base en sus fundamentos explica que, gracias a la plasticidad fenotípica, con un mismo genotipo se pueden originar diferentes fenotipos dependiendo de las condiciones. Algunos ejemplos son las características discordantes entre gemelos monocigóticos, las diferencias en respuesta al estrés y conducta maternal

de miembros de una misma camada según el cuidado recibido, o la drástica diferencia entre una abeja reina y una obrera, dependiendo del tipo de alimentación durante su desarrollo temprano. Esta capacidad deriva de una interacción compleja entre genes y ambiente, que es dinámica en el tiempo, y abarca diversos factores y mecanismos interdependientes. Su base molecular es el cambio en múltiples funciones celulares, determinado por diferencias en la expresión génica. La expresión génica, es el proceso por el cual secuencias específicas de ADN (genes) son transcritas a productos funcionales, como proteínas o ARNs. Los genes codificantes, que se transcriben a ARN mensajero (ARNm) y posteriormente se traducen en una proteína, son una pequeña proporción del total, entre 1 a 2%. Los no codificantes son la gran mayoría, y se transcriben en tipos de ARN con funciones regulatorias, tales como micro-ARNs (miARNs), ARN pequeños nucleares (snARN), ARN pequeños nucleolares (snoARNs), ARN que interactúan con proteínas Piwi (piRNAs) y muchos otros. Una gran parte de las diferencias fenotípicas entre los individuos se deben a variaciones de nucleótidos únicos (*Single Nucleotide Polymorphisms o SNPs*) en zonas no codificantes, principalmente intrónicas e intergénicas, y sólo un pequeño porcentaje (12%) a variaciones en zonas codificantes.

Cerca de tres cuartos del genoma humano, el cual se encuentra compuesto por cerca de 3.200 millones de nucleótidos, posee el potencial para transcribir, y en un momento dado, cerca de 20% de los genes codificantes se transcriben simultáneamente. La regulación precisa entre los genes expresados, los no expresados y las regiones permanentemente silenciadas requieren de una serie de mecanismos de control. La regulación se produce tanto a nivel transcripcional (a qué ritmo el ADN de un gen es transcrito a ARN), como post-transcripcional (cómo se modifica la cantidad y estructura del ARN disponible para su función codificante o regulatoria). Para los genes



codificantes, se agrega un mecanismo regulatorio traduccional y post-traduccional (Djebali et al., 2012).

### 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 detalladamente 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, diferentes estudios han implicado una serie de genes en la etiología del autismo. A continuación, se mencionan algunos por cuanto es importante conocer la relación de la genética para luego abordar la epigenética.

La duplicación del locus 15q11-13, constituye la aberración citogenética más comúnmente asociada al TEA, reportada en aproximadamente 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 (85 %). En contraste, son 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 particularmente 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. Aquí se incluyen al menos dos genes que son expresados preferencialmente 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) (Quintana Hernández & Lantigua Cruz, 2013).

Weyn-Vanhentenryck et al. señalaron que los hallazgos de particular interés incluían evidencia de que 48 de los genes de unión a RBFOX que identificaron habían estado implicados en el autismo a través de estudios informados por otros investigadores. Se descubrió que los genes CACNA1C (subunidad A1C de los canales iónicos de calcio regulados por voltaje) y TSC2 (esclerosis tuberosa 2), que han sido implicados en el autismo, eran objetivos de RBFOX (Smith & Flodman, 2018).

Una de las primeras regiones identificadas en estudios de ligamientos en pacientes con TEA, abarca la mayoría del brazo largo del cromosoma 7 y subsecuentemente 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. El producto de los genes DLX5 y DLX2 regula directamente la expresión de la enzima Ácido Glutámico Decarboxilasa, que interviene en el metabolismo del neurotransmisor 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 improntados, 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 epimutaciones y estas a su vez, participar en la patogenia del autismo (Quintana Hernández & Lantigua Cruz, 2013).

### **Estudios relacionados con el papel de la epigenética en el origen del autismo**

Recientemente, se ha observado una mutación específica en genes relacionados con la regulación epigenética en pacientes con autismo, por tanto, son una causa importante en el desarrollo de este trastorno. En seguida, se hace referencia a algunos estudios que involucran a los mecanismos epigenéticos moleculares como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante, con el TEA.

La metilación del ADN es una de las marcas epigenéticas mejor caracterizadas estudiadas y se ha considerado como una marca altamente estable que se encuentra en células diferenciadas. Como se mencionó anteriormente, la alteración de este proceso molecular influye en la actividad genómica y en el caso de su relación con el autismo, Smith, (2010) citado por Kuehner, Brugge-man, Zhexing, & Bing, (2019) refiere que 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 altamente asociada con muchas enfermedades y trastornos como el autismo. Así mismo, numerosos genes asociados con estos trastornos, se localizan con regiones del genoma que son más susceptibles a mutaciones o alteraciones epigenéticas conocidas como sitios frágiles.

Por su parte, Garrido et al., (2021) analizaron la epigenética del esperma, es decir, los procesos moleculares que afectan a la expresión génica, 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. Así, 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.

Igualmente, García et al., (2021) realizaron un estudio observacional y comparativo en el que se han analizado 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.

Según la revisión de Martín Ávila, (2020) 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. Otras modificaciones epigenéticas relacionadas con el desarrollo de TEA son:

- 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-  $\beta$ -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. (p. 12, 13)

Otro factor importante relacionado con el origen del autismo, es el ARN no codificante. Yoon, Choi, Lee, & Tae Do, (2020) con base en sus fuentes afirman que el ARN

no codificante también 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. Los autores refieren el trabajo de Mor et al., quienes usaron pequeñas secuencias de ARN en un análisis de secuenciación para encontrar miARN no regulados y correlacionó los resultados con los datos de metilación de todo el genoma. Los miARN expresados significativamente en los cerebros con TEA se asociaron con función sináptica. Los estudios en modelos animales también demostraron que la desregulación de la síntesis de miARN conduce a trastornos del desarrollo neurológico. Los autores citando el trabajo de Abu-Elneel et al., manifiestan que estos identificaron 28 miARN (de 466 miARN examinados) que se expresaron diferencialmente entre el autismo y el análisis de control en un cerebro postmortem. La expresión diferencial de miARN en individuos autistas también se examinó en muestras de sangre total y de células linfoblastoides.

### **Factores ambientales y epigenética**

En la última década, ha aumentado el conocimiento sobre el posible efecto de los factores ambientales en la salud y la enfermedad. Muchos de los factores ambientales son capaces de generar cambios durante el desarrollo embrionario directamente, produciendo malformaciones congénitas por interrupción directa de los mecanismos embrionarios normales, (ej.: talidomida y malformaciones de miembros). Por otro lado,

se conoce que algunos factores químicos, no-disruptivos, pueden producir cambios en el embrión y el feto que se van a evidenciar cuando éste llegue a la vida adulta (ej.: los niños nacidos con bajo peso tienen mayor riesgo de sufrir durante la vida adulta enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes tipo II, síndrome metabólico y osteoporosis). Durante el desarrollo embrionario de los mamíferos, las madres transfieren los factores ambientales como los recursos nutricios a su embrión o feto por medio de la placenta, o la lactancia. El tamaño de la cría está vinculado en parte directamente con el tamaño de la madre, aunque algunos otros factores de crecimiento pueden jugar un papel destacado. Tal es el caso de los factores de crecimiento que presentan un patrón de imprinting, pasible de ser modificado por errores genéticos como por factores ambientales. Ejemplos de esta última condición son: los síndromes de Beckwith-Wiedeman y Silver Russel (Arberas & Ruggieri, 2013).

La mayoría de los factores ambientales que pueden producir autismo se presentan en el periodo prenatal, ya que, durante el embarazo, el cuerpo materno está inmunosuprimido, produciendo un aumento de la susceptibilidad de la madre y el feto a los agentes infecciosos (Yoon, Choi, Lee, & Tae Do, 2020).

Así mismo, Martín Ávila, (2020) afirma que estos factores pueden ser infecciones virales, edad de los progenitores, deficiencia de zinc durante el embarazo, influencia del sexo, vacunas e intoxicaciones, deficiencia de vitaminas, algunos fármacos, la disfunción tiroidea en la madre, la exposición prenatal al alcohol, entre otros.

Los CDC, (2022) indican la inexistencia de una única causa del trastorno del espectro autista y refiere la existencia de factores asociados a su presentación, los cuales incluyen: afecciones autoinmunitarias en la madre o el hijo, como eccema o psoriasis; factores relacionados con el embarazo, como infecciones con fiebre durante el

segundo trimestre; y factores ambientales, como la interacción entre la contaminación del aire y los vecindarios con altos niveles de pobreza.

## **Conclusión**

En la actualidad, se cuenta con una serie de estudios donde se han identificado cientos de genes los cuales podrían contribuir en el origen del TEA. No obstante, dichos genes son incapaces de explicar, en su totalidad, los rasgos de este trastorno.

La epigenética juega un papel importante en el origen del autismo. En base a los estudios revisados, este trastorno se fundamenta, en gran medida, en la regulación de la expresión génica.

Mecanismos epigenéticos moleculares tales como la metilación del ADN, la modificación de histonas y el ARN no codificante, pueden causar variantes genéticas en el genoma, los cuales se han encontrado en personas con autismo.

La metilación del ADN altera la expresión genética mediante la supresión de la expresión de elementos repetitivos, una inestabilidad genómica que se encuentra bastante relacionada con varias enfermedades y trastornos como el autismo. Así mismo, se ha encontrado que el aumento de los niveles de metilación de un gen, causa el encendido o apagado de determinados genes, siendo también, esta variación vinculada con el TEA.

Por otra parte, la desregulación de proteínas que controlan la modificación de histonas se encuentra asociada a este trastorno. Específicamente, se han encontrado en pacientes con autismo las siguientes modificaciones epigenéticas: H3K4me3, KDM5C, HIST1H1E, CHD8, ARID1B, ADNP y BCL11A.

Igualmente, el ARN no codificante, como los microARN (miARN) que son moléculas cortas, son reguladores epigenéticos capaces de controlar la expresión de varios genes. Diversos estudios han demos-



trado que la desregulación de la síntesis de miARN puede originar a trastornos del neurodesarrollo.

Por último, existen factores ambientales los cuales también podrían influir de manera significativa en el origen del autismo, entre los cuales se encuentran: infecciones virales, la deficiencia de zinc durante el embarazo, una edad avanzada de los padres, el sexo masculino, el déficit de vitaminas, la disfunción tiroidea materna, algunos fármacos agonistas del receptor  $\beta$ -2-adrenérgico en el embarazo, y la exposición prenatal al alcohol. Otro factor asociado, cuyos estudios han cobrado fuerza más recientemente es la contaminación ambiental.

## Bibliografía

- Arberas, C., & Ruggieri, V. (2013). Autismo y epigenética. Un modelo de explicación para la comprensión de la génesis en los trastornos del espectro autista Medicina. Medicina Buenos Aires, 73(1), 20-29. Recuperado el 29 de julio de 2023, de <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v73s1/v73s1a05.pdf>
- CDC. (12 de abril de 2022). Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de los Estados Unidos - CDC. Recuperado el 28 de julio de 2023, de <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/autism/features/impact-of-seed.html>
- CDC. (23 de marzo de 2023). Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades - CDC. Recuperado el 05 de julio de 2023
- Celis Alcalá, G., & Ochoa Madrigal, M. (2022). Trastorno del espectro autista (TEA). Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 65(1), 7-20. Recuperado el 11 de julio de 2023, de <https://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v65n1/2448-4865-facmed-65-01-7.pdf>
- Djebali, S., Davis, C., Merkel, A., Dobin, A., Lassmann, T., Mortazavi, A., & tanzer, A. (2012). Panorama de la transcripción en células humanas. Nature, 489, 101-108. Recuperado el 18 de julio de 2023, de <https://www.nature.com/articles/nature11233.pdf>
- Echávarri de Miguel, M. (2020). Epigenética y patología humana. Trabajo de fin de grado, Universidad Complutense, Facultad de farmacia. Recuperado el 15 de julio de 2023, de <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARTA%20ECHAVARRI%20DE%20MIGUEL.pdf>
- García, M., Torre, M., Morales, T., Gómez, A., Flores, K., Gil, M., . . . Roldán, T. (2021). Análisis de patrones de metilación del ADN globales y locales en muestras de sangre de pacientes con trastorno del espectro autista. Frente. Pediatr., 9, 1-11. Recuperado el 30 de julio de 2023, de <https://fjfsdata01prod.blob.core.windows.net/articles/files/685310/pubmed-zip/.versions/2/.package-entries/fped-09-685310-r1/fped-09-685310.pdf?sv=2018-03-28&sr=b&sig=PGsNM-T2Vw%2ByiW2tha055f2JJo8FesZAJEwPaY%2BDsYc8%3D&se=2023-08-29T14%3A59%3A15Z&sp=r&rscd>
- Garrido, N., Cruz, F., Rivera, R., Simón, C., Sadler, I., & Beck, D. N. (2021). Biomarcador de epimutación de metilación del ADN espermático para la susceptibilidad al autismo de la descendencia paterna. Clin Epigenética, 13(6), 1-13. Recuperado el 20 de julio de 2023, de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789568/pdf/13148\\_2020\\_Article\\_995.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7789568/pdf/13148_2020_Article_995.pdf)
- Instituto Nacional de la Salud infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver - NICHD. (18 de octubre de 2019). Instituto Nacional de la Salud infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver - NICHD. Recuperado el 08 de julio de 2023, de <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/autism/informacion/causas>
- Kuehner, J. N., Bruggeman, E. C., Zhexing, W., & Bing, Y. (2019). Regulaciones epigenéticas en trastornos neuropsiquiátricos. Frente Genético, 10. Recuperado el 25 de julio de 2023, de <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2019.00268/full>
- Legüe, M. (2022). Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. Revista Médica Clínica Las Condes, 33(4), 347-357. Recuperado el 20 de julio de 2023, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000736#-bib0125>
- Martín Ávila, P. (2020). Factores de riesgo del trastorno del espectro autista. Tesis de grado, Universidad de Salamanca, Facultad de Enfermería, Salamanca. Recuperado el 27 de julio de 2023, de [https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/143268/TFG\\_MartinAvila\\_FactoresRiesgoEspectroAutista.pdf;jsessionid=6A4232682E4559636218AB-6789BA108A?sequence=1](https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/143268/TFG_MartinAvila_FactoresRiesgoEspectroAutista.pdf;jsessionid=6A4232682E4559636218AB-6789BA108A?sequence=1)
- Organización Mundial de la Salud - OMS. (29 de marzo de 2023). Organización Mundial de la Salud - OMS. Recuperado el 05 de julio de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>

- Quintana Hernández, D., & Lantigua Cruz, P. (2013). Epigenética y trastornos del espectro autista. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana*, 10(1), 1-8. Recuperado el 20 de julio de 2023, de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revhospsihab/hph-2013/hph131o.pdf>
- Smith, M., & Flodman, L. (2018). Conocimientos ampliados sobre los mecanismos de expresión genética y las alteraciones relacionadas con las enfermedades. *Frente Mol Biosci.*, 5(101), 1-14. Recuperado el 20 de julio de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6277798/pdf/fmolb-05-00101.pdf>
- Tseng, J., McDougle, C. J., & Hooker, J. M. (11 de febrero de 2022). *Psiquiatría*. Recuperado el 21 de julio de 2023, de <https://psiquiatria.com/trastornos-infantiles-y-de-la-adolescencia/epigenetica-del-trastorno-del-espectro-autista/>
- Yoon, S. H., Choi, J. H., Lee, W. J., & Tae Do, J. (2020). Etiología genética y epigenética subyacente al trastorno del espectro autista. *J. Clin. Med.*, 9(4), 1-27. Recuperado el 24 de julio de 2023, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244359/>

### CITAR ESTE ARTICULO:

Castillo Batista, M., Ortega Rodríguez, D. A., & D'Illio Gil, H. D. V. (2023). Papel de la epigenética en el origen del autismo. *RECIMUNDO*, 7(3), 228-237. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(3\).sep.2023.228-237](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(3).sep.2023.228-237)



CREATIVE COMMONS RECONOCIMIENTO-NOCOMERCIAL-COMPARTIRIGUAL 4.0.