

DOI: <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i47.1172>

Factores epigenéticos en los trastornos del espectro autista, un enfoque integral

Epigenetic factors in autism spectrum disorders, a comprehensive approach

 Conchari-Cabrera María Laura¹

RESUMEN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son afecciones del neurodesarrollo, también denominadas neuropsiquiátricas heterogéneas, caracterizadas por deficiencias en la comunicación social y comportamientos repetitivos; los factores epigenéticos (FE) son pieza clave en su etiología; por lo que la neurodiversidad y las neurodivergencias en el TEA, se refieren a una variación natural del cerebro y el funcionamiento neurológico que difiere de lo considerado neurotípico. Las neurodivergencias en el autismo son formas de procesar el mundo de manera diferente en términos de comunicación, pensamiento, interacción social y comportamiento. El objetivo de este artículo examina la evidencia actual, sobre los FE, plasticidad fenotípica, asociados con el TEA, destacando su influencia en el desarrollo del cerebro, sin descartar los factores ambientales. Se han encontrado FE, como las alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de histonas anómalas y la disrupción de ARN no codificante; estos afectan la expresión de genes para el desarrollo del cerebro y la función neuronal; además, se identificaron diferencias epigenéticas entre los subtipos de TEA y se sugiere que los factores ambientales pueden interactuar con estos y así aumentar el riesgo de TEA. Finalmente, la comprensión de los FE es crucial para avanzar en la percepción de la complejidad del TEA. La investigación futura debe centrarse en identificar marcadores epigenéticos específicos para el TEA y explorar terapias que puedan modularla. Este enfoque integrador que considera los factores genéticos y epigenéticos, promete abrir nuevas vías para la prevención y el manejo de las personas con esta condición.

Palabras claves: ARN no codificante, epigenética, metilación del ADN, trastornos del espectro autista, modificación de histonas.

ABSTRACT

Autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental conditions, also called heterogeneous neuropsychiatric conditions, characterized by deficits in social communication and repetitive behaviors; epigenetic factors (EF) are a key piece in its etiology; therefore, neurodiversity and neurodivergences in ASD refer to a natural variation of the brain and neurological functioning that differs from what is considered neurotypical. Neurodivergences in autism are ways of processing the world differently in terms of communication, thinking, social interaction and behavior. The objective of this article examines the current evidence on EF, phenotypic plasticity, associated with ASD, highlighting its influence on brain development, without ruling out environmental factors. EFs have been found, such as alterations in DNA methylation, abnormal histone modifications, and disruption of non-coding RNA; these affect the expression of genes for brain development and neuronal function; furthermore, epigenetic differences were identified between ASD subtypes and it is suggested that environmental factors may interact with these and thus increase the risk of ASD. Finally, understanding EF is crucial to advance the perception of the complexity of ASD. Future research should focus on identifying ASD-specific epigenetic markers and exploring therapies that may modulate it. This integrative approach that considers genetic and epigenetic factors promises to open new avenues for the prevention and management of people with this condition.

Keywords: Autism spectrum disorders, epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNA.

Filiación y grado académico

¹Licenciada en Fisioterapia y kinesiología. Universidad Privada del Valle. La Paz, Bolivia. mconcharic@univalle.edu.

Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés y se responsabilizan de contenido vertido; el mismo es parte de un trabajo final de la especialidad en neurodesarrollo infantil.

Recibido: 02/08/2024

Revisado: 10/09/2024

Aceptado: 07/11/2024

Citar como

Conchari Cabrera, M. L. Factores Epigenéticos en los Trastornos del Espectro Autista: Un Enfoque Integral. *Revista De Investigación E Información En Salud*, 19(47). <https://doi.org/10.52428/20756208.v19i47.1172>

Correspondencia

María Laura Conchari Cabrera
mconcharic@univalle.edu
+59179563444

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del espectro autista (TEA) son un grupo de condiciones del neurodesarrollo que se caracterizan por dificultades en la comunicación social, comportamientos repetitivos y patrones de interés restringidos; aunque la genética ha sido un enfoque central en la investigación de las personas con trastornos del espectro autista, se ha vuelto cada vez más claro que los factores epigenéticos (FE) desempeñan un papel fundamental en su etiología; estos factores regulan la actividad génica sin cambiar la secuencia del ADN, lo que los convierte en candidatos intrigantes para comprender la complejidad del TEA (1).

El desarrollo del cerebro es un proceso altamente regulado y dinámico, que requiere la expresión de varios genes que interactúan de manera coordinada y sinérgica; esta necesidad de precisión lo convierte en un momento de mayor sensibilidad a los factores ambientales protectores y dañinos; durante el desarrollo del cerebro, varios mecanismos epigenéticos integran información de secuencia genética con señales externas o ambientales para dar forma a distintos fenotipos en el desarrollo neurológico, determinar consecuencias en la edad adulta e incluso consecuencias generacionales duraderas (1, 2).

El neurodesarrollo, la cognición y la conducta son procesos biológicos complejos, que tienen un componente predeterminado genético y a la vez son altamente influenciados por el ambiente; los factores genéticos y ambientales interactúan entre sí, modulándose mutuamente en forma dinámica; en la interfaz entre ambos, los mecanismos epigenéticos regulan cómo cada gen es expresado, en virtud de las condiciones externas e internas del organismo, de la etapa del desarrollo, del tejido y tipo celular (2). Dicho de otro modo, si nuestro genoma fuese un diccionario, la regulación epigenética nos permitiría convertirlo en una novela, una lista de supermercado o una poesía, dependiendo de las circunstancias y de nuestras necesidades adaptativas (1-3).

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son la denominación común para agrupar a un conjunto amplio y heterogéneo de discapacidades y/o condiciones que se originan en 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 (2).

Los TND comparten las siguientes características (2, 3):

- Su origen es multifactorial y resultante de la interacción recíproca de factores genéticos y ambientales.
- Se inician o se hacen evidentes en etapas temprana de la vida, habitualmente antes del inicio de la escolaridad.
- Producen dificultades significativas en la adquisición y ejecución de funciones en una o varias áreas y aspectos del desarrollo, generando déficit de funcionamiento personal, social, académico u ocupacional, con la consiguiente alta vulnerabilidad psicológica.
- Presentan importantes diferencias en su frecuencia según sexo, ya que los hombres se ven afectados en mayor proporción que las mujeres.
- Existe una elevada coocurrencia entre ellos y entre las dimensiones sintomáticas que los constituyen
- Tienen un curso crónico, con un impacto que suele durar hasta la edad adulta.

De acuerdo con la clasificación de mayor uso en la actualidad, manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-5), componen este grupo:

- Discapacidad intelectual (DI); retraso global del desarrollo (RGD) o retraso psicomotor (RPM).
- Trastornos de la comunicación; trastornos del lenguaje (TL), trastornos del habla, Trastorno de comunicación social (TCS), disfluencia de inicio en la niñez.
- Trastorno del espectro autista (TEA).
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).
- Trastornos del desarrollo motor; trastorno del desarrollo de la coordinación (TDC), trastorno de movimientos estereotípicos,

trastornos de tics, trastorno de Tourette (TT), trastorno de tics crónicos (TTC), trastorno de tics transitorio.

- Trastornos específicos del aprendizaje (TEA) (2).

En este artículo, se revisa la literatura científica actual sobre los factores epigenéticos en el TEA, se describe la metodología utilizada y se analizarán las implicaciones de estos hallazgos en la comprensión y el manejo de los TEA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este estudio, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible en bases de datos relevantes como Elsevier, PubMed, Scielo, Medline, Lilacs entre otros. Se seleccionaron artículos que investigaban factores epigenéticos en relación con el TEA, incluyendo estudios de metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificante, también se incluyeron artículos sobre neurodesarrollo y los factores ambientales y epigenéticos. Se evaluaron las limitaciones de los estudios y se extrajeron los hallazgos clave para su posterior análisis.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En algunos trastornos del neurodesarrollo con diferentes definiciones, como la discapacidad intelectual, se han mantenido cifras globales en torno al 1 %, sin embargo, en otras condiciones como en el TEA, los cambios en los criterios de inclusión probablemente han incidido en su aumento de prevalencia; alrededor de un 10 % de la población infantil tiene diagnóstico de uno o más trastornos del neurodesarrollo con el consiguiente compromiso cognitivo, académico, conductual o de interacción social (2). En el transcurso del desarrollo cerebral humano, desde el periodo embrionario y fetal, hasta la maduración postnatal, distintos genes se expresan coordinadamente e interactúan entre sí, influenciados por factores ambientales (3, 4).

Los mecanismos epigenéticos son claves para la regulación dinámica del desarrollo cerebral, además influyen como moduladores de las señales ambientales en la génesis de un fenotipo de neurodesarrollo; los factores ambientales

protectores y nocivos pueden actuar en cualquier momento de la vida, pero son críticos en el periodo periconcepcional, etapa prenatal y postnatal temprana; en estas etapas vulnerables, cambios en la programación epigenética pueden tener una repercusión que trasciende a la vida adulta e incluso impactar a la descendencia de modo transgeneracional (1-4).

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo (TND) caracterizado por compromiso en la interacción social y la comunicación, asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas; se trata de un trastorno de base neurobiológica, asociado entre otros hallazgos, a cambios complejos en la sinaptogénesis y en la conectividad neuronal, con alta heredabilidad, de etiología heterogénea, en la que se incluyen causas genéticas, inmunológicas y ambientales. La identificación de entidades médicas o de factores desencadenantes permite un mejor control evolutivo, un adecuado asesoramiento genético, la prevención ante factores de riesgo evitables y en el futuro, basándose en los hallazgos moleculares, un posible abordaje terapéutico específico (4).

El TEA se expresan durante la infancia y sus manifestaciones clínicas van variando a lo largo de los años, estas modificaciones fenotípicas pueden atribuirse, entre otros motivos, al propio crecimiento del niño y su desarrollo cerebral; de esta depende el resultado de los abordajes terapéuticos (relacionado a la plasticidad cerebral), el producto de las drogas utilizadas para modificar conductas, e incluso a distintos factores ambientales (3). Los individuos con trastorno del espectro autista pueden sufrir además otras condiciones médicas y psiquiátricas, las cuales se asocian, con frecuencia variable, y le confieren una enorme heterogeneidad clínica (4, 5).

Se estima que entre un 30 al 40 % de los casos coexiste con discapacidad intelectual (DI), compromiso variable del lenguaje, tanto en la edad de inicio del habla, como en aspectos relacionados con el procesamiento semántico, ecolalias y prosodias peculiares; suelen mostrar dificultades motoras y pobre coordinación en sus movimientos (4); es frecuente el hallazgo de disfunciones sensoriales (hiper o hiposensibilidad) a la percepción a los estímulos auditivos, táctiles, visuales o gustativos; pueden padecer trastornos del

sueño (latencia prolongada o sueño fragmentado), así como alimentarios, como selectividad, patrón muy restringido e incluso raramente anorexia (5, 6).

La epilepsia se asocia en aproximadamente el 30 % de los casos, con un pico en la primera infancia y otro en la adolescencia, sumado a que un 70 % de los electroencefalogramas (EEG) de sueño prolongado presentan descargas epileptogénicas; incluso existen encefalopatías epilépticas, con bases genéticas identificadas, asociadas con autismo, en las cuales, hoy sabemos que, en muchas de ellas, no es el fenómeno epiléptico el que desencadena el autismo, sino que la misma base genética altera también el neurodesarrollo (4-6).

El trastorno del espectro autista está relacionado con alteraciones en la corteza cerebral, lo que resulta con cambios en la disposición de las neuronas y afecta la función sináptica y las conexiones cerebrales; se destaca que el crecimiento del cerebro autista es acelerado en la infancia, seguido de una desaceleración, y que el lóbulo frontal experimenta los mayores cambios de volumen; además, se señala que las alteraciones en la corteza frontal y parietal están asociadas con retrasos en la maduración cognitiva y emocional (5). Se menciona que la corteza temporal izquierda tiene una actividad reducida en niños con autismo, lo que puede explicar dificultades en la comprensión del lenguaje; también se resalta que la corteza parietal, relacionada con estímulos visuales, presenta cambios en grosor en la cisura de Silvio, lo que afecta la socialización; por otro lado, se evidencian alteraciones en la comunicación occipito-parietal, influyendo en la ubicación visual de objetos (6).

El cerebro de una persona con TEA muestra habilidades adecuadas en la percepción local, pero reducción en la percepción global, relacionado con cambios en los circuitos neurales de la corteza visual primaria; finalmente los estudios de neuroimagen han sido cruciales para correlacionar conductas con alteraciones estructurales en áreas cerebrales asociadas con la interacción social (5, 6).

Bases genéticas del trastorno del espectro Autista

Las bases genéticas se han fundado inicialmente en estudios con gemelos que mostraban diferencias significativas entre los dicigóticos, respecto a los

monocigóticos; si bien es claro que hay una base genética, hasta el momento las diversas alteraciones genéticas (mutaciones, inversiones, etc.) no parecen ser suficientes para explicar la génesis de estos procesos, las variaciones de expresión, aún intrafamiliar; incluso muchas de las mutaciones genéticas encontradas en personas con trastorno del espectro autista, están presentes en personas con desarrollo típico; es probable que los trastornos relacionados a los mecanismos epigenéticos normales permitan comprender el porqué de la variabilidad de expresión, la mejoría o modificación de los síntomas (3).

Existe una relación importante entre los TEA y factores genéticos y ambientales; se mencionan más de 100 genes identificados en estudios moleculares vinculados al TEA; muchos de los cuales están relacionados con la sinaptogénesis y algunas encefalopatías epilépticas; se destaca que las mutaciones de Novo (no heredadas) están asociadas a mayor gravedad clínica y menor coeficiente intelectual en los afectados (4-6). Se menciona que las formas heredadas tienden a tener síntomas menos graves y mayor coeficiente intelectual; además, se observa que las mujeres con TEA tienen una carga genética patogénica mayor que los hombres, lo que podría explicar la menor prevalencia de TEA en mujeres (6).

Se hace énfasis en la influencia de factores ambientales como la prematuridad, condiciones perinatales adversas y exposición a infecciones virales durante el embarazo en el riesgo de trastorno del espectro autista; también se menciona la correlación entre alteraciones inmunológicas y TEA, así como la posible influencia de teratógenos y sustancias como el alcohol y drogas recreacionales en la etiología de los TEA (4-5).

Mecanismos epigenéticos de los trastornos del espectro autista

Los fenómenos epigenéticos son procesos biológicos normales, necesarios para la vida de la célula y del individuo, especialmente vinculados con el desarrollo embrionario; así como alteraciones en el código genético, ej: mutaciones o cambios en la secuencia del ADN, pueden generar trastornos del espectro autista (TEA), fenómenos que comprometen los distintos procesos epigenéticos o epimutaciones (alteraciones que cambian el

funcionamiento o expresión de un gen, sin haber modificado la secuencia del ADN), han demostrado también tener importancia en la génesis de los trastornos del neurodesarrollo; es necesario remarcar que las alteraciones del mecanismo epigenético pueden ser congénitas o postnatales, adquiridas o heredables, reversibles o irreversibles (3-6).

La epigenética se refiere a cambios a largo plazo en el potencial transcripcional o expresión génica, heredables mitóticamente o meióticamente, y no acompañados de cambios en la secuencia del DNA; en otras palabras, la epigenética se refiere a cómo los factores ambientales pueden influir en la expresión de los genes sin cambiar la secuencia de ADN en sí misma (1); por otro lado, se la define como el estudio de las modificaciones en la transcripción de genes a través de la modulación de la cromatina, que no involucra cambios en la secuencia del ADN; o como el estudio de los cambios fenotípicos heredables que no implica mutaciones del ADN; la interacción del material genético y el ambiente es estudiada por la epigenética, término acuñado por Conrad H. Waddington en 1939 (3, 6).

Los principales mecanismos epigenéticos involucrados en el neurodesarrollo son la metilación del DNA, la modificación de histonas y la reorganización de la cromatina; la metilación del DNA es un proceso epigenético en el que se agrega un grupo metilo a una citosina del ADN, lo que puede afectar la expresión génica; la modificación de histonas se refiere a cambios en las proteínas de carga positiva llamadas histonas, que se unen al ADN y pueden afectar la accesibilidad de los genes; la reorganización de la cromatina se refiere a cambios en la estructura tridimensional del ADN y las proteínas asociadas, lo que puede afectar la expresión génica (1-5).

Las alteraciones monogénicas de la maquinaria epigenética son mutaciones en genes específicos que codifican proteínas involucradas en los procesos epigenéticos, como la metilación del ADN y la modificación de histonas; estas mutaciones pueden afectar la expresión génica y, por lo tanto, tener consecuencias en el neurodesarrollo (1, 6).

DISCUSIÓN

Los síntomas del autismo suelen aparecer en la primera infancia, un período crítico, que corresponde a una fase dinámica del desarrollo cerebral, las neuronas crecen, la inhibición y la señalización maduran, los axones se mielinizan y la plasticidad sináptica se inicia mediante la interacción de programas moleculares complejos, junto con las influencias ambientales y el aprendizaje (4); de esta manera se ha planteado la hipótesis de que cualquier alteración de estos procesos podría provocar síntomas de trastornos del espectro autista; como lo indica Arberas C. et al, él TE se manifiesta en la infancia y continua hasta la edad adulta y sus manifestaciones clínicas cambian con el paso de los años (3).

Estas variaciones fenotípicas pueden deberse a factores epigenéticos (p.ej., tratamiento, fármacos utilizados para modificar el comportamiento y factores ambientales, etc.); aunque el TEA comparte una fuerte base genética con otros síndromes psiquiátricos, todavía se están estudiando los cambios en la secuencia del ADN (3); la evidencia que respalda la posible contribución de genes impresos vinculados a la herencia paterna de los TEA, combinada con la falta de marcadores genéticos específicos identificados, implica un papel vital en la patogénesis potencial de estos trastornos (3).

Por ejemplo, en el síndrome de Rett proporciona una comprensión clara del papel de MECP2 en el desarrollo del autismo; las mutaciones de este gen rara vez se detectan en el autismo clásico, sino que, por el contrario, se encontró un aumento significativo en la metilación del promotor del gen MECP2 en la corteza frontal de los varones autistas; en los niños de control, se correlacionó negativamente con la expresión de proteínas; del mismo modo, se encontraron promotores de metilación anormales en los genes MECP2 femeninos (3, 6).

Según Díaz-Anzaldúa A. et al. la investigación sobre los factores epigenéticos en los TEA ha experimentado un crecimiento significativo en las últimas décadas, proporcionando una visión

más completa de las bases biológicas de estos trastornos; los estudios epigenéticos se centran en cambios en la expresión génica, que no implican modificaciones en la secuencia del ADN, sino que se relacionan con alteraciones en la metilación del ADN, modificaciones de histonas y la regulación de ARN no codificante; estos cambios pueden tener un impacto profundo en el desarrollo cerebral y la función neuronal, contribuyendo a la heterogeneidad clínica observada en los TEA (6).

Uno de los hallazgos clave en la investigación epigenética de los TEA es la alteración de la metilación del ADN, esta es un proceso epigenético esencial que regula la expresión génica al agregar grupos metilo a las regiones promotoras de los genes; se ha observado que los individuos con TEA presentan patrones de metilación alterados en genes relacionados con el desarrollo neural y la comunicación sináptica (7).

Las modificaciones de histonas también desempeñan un papel crucial en los TEA; las histonas son proteínas que ayudan a empaquetar el ADN en la estructura de la cromatina, por lo tanto, regulan su accesibilidad para la transcripción génica; alteraciones en las modificaciones de histonas, como la acetilación y la metilación de histonas, pueden afectar la expresión génica en el cerebro; Fariña N. et al han demostrado que la acetilación de histonas en genes relacionados con la función sináptica y la plasticidad neuronal está desregulada en individuos con TEA; además, la metilación de histonas en regiones promotoras de genes involucrados en el desarrollo cerebral, como el gen FOXP1, se ha asociado con los TEA; estas modificaciones de histonas pueden influir en la formación y el fortalecimiento de las conexiones neuronales, procesos críticos para el desarrollo del cerebro (8).

La regulación de ARN no codificante, como los microARN (miARN) y los longARN (lncARN), también ha surgido como un área de interés en la investigación epigenética del TEA; los miARN son moléculas de ARN pequeñas que regulan la expresión génica al unirse a ARN mensajeros (ARNm) y degradarlos o inhibir su traducción; se ha demostrado que ciertos miARN están desregulados en los TEA y están asociados con genes involucrados en la función neuronal y la conectividad sináptica;

por otro lado, los lncARN son ARN no codificantes más largos que desempeñan un papel en la regulación de la cromatina y la modulación de la expresión génica; algunos lncARN, como el lncARN NEAT1, se han encontrado alterados en los TEA y se cree que influyen en la organización de la cromatina en el núcleo de las neuronas (8, 9).

Un aspecto fascinante de la investigación epigenética en los TEA es la identificación de diferencias epigenéticas entre los subtipos de TEA; esto sugiere que los mecanismos epigenéticos pueden contribuir a la heterogeneidad clínica dentro de los TEA; por ejemplo, algunos estudios han encontrado patrones de metilación del ADN distintos en subgrupos de pacientes con TEA, lo que sugiere que pueden existir subtipos epigenéticos dentro de la categoría general de los TEA; estas diferencias epigenéticas pueden proporcionar pistas sobre la variabilidad en la presentación clínica de los TEA y abrir la puerta a enfoques terapéuticos más personalizados (8).

Además de las diferencias entre los subtipos de TEA, se ha observado que los factores ambientales pueden interactuar con la epigenética para aumentar el riesgo de TEA; se ha propuesto que la exposición a factores ambientales, como la contaminación del aire, la nutrición materna y el estrés durante el embarazo, puede alterar los patrones epigenéticos en el feto y aumentar la susceptibilidad a los TEA; esta interacción entre los factores genéticos y ambientales subraya la importancia de un enfoque holístico en la investigación de los TEA (9, 10).

Cuando hablamos de factores ambientales y su repercusión en el neurodesarrollo mediado por la epigenética, debemos considerar que diversos factores ambientales pueden tener repercusión en el neurodesarrollo mediados por la epigenética; estos incluyen factores nutricionales, hormonales, inmunológicos, infecciones virales, estrés temprano y disruptores endocrinos como metales pesados, pesticidas, bisfenol A (BPA), solventes y material particulado contaminante; además, los factores ambientales pueden causar cambios fenotípicos por mecanismos no epigenéticos, como los genotóxicos que actúan directamente dañando el ADN y otros tóxicos que interfieren con procesos enzimáticos (10).

La exposición a algunos de estos factores ambientales puede tener efectos epigenéticos específicos según el período de exposición; por ejemplo, la exposición a factores ambientales durante la etapa periconcepcional y gametogénesis puede tener un impacto en el neurodesarrollo (1, 6, 10).

Finalmente, los factores epigenéticos desempeñan un papel significativo en la etiología del TEA, y su comprensión es crucial para avanzar en nuestra percepción de la complejidad de estos trastornos;

la investigación futura debe centrarse en identificar marcadores epigenéticos específicos para el TEA y explorar terapias que puedan modular la epigenética para el tratamiento del TEA; este enfoque integrador, que considera tanto los factores genéticos como los epigenéticos, además de los ambientales promete abrir nuevas vías para la prevención y el manejo de las personas con esta condición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Legue M. (2022). Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. [rev. med. clín. Condes - 2022 ; 33 (4) 347-357]. Disponible en : <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.07.001>
2. López I, Foster J. (2022) Trastornos del neurodesarrollo: dónde estamos hoy y hacia dónde nos dirigimos. [rev. med. clín. Condes - 2022; 33 (4) 367-378]. Disponible en: <https://www.studocu.com/bo/document/universidad-privada-del-valle/neurologia-y-neurocirugia/articulo-conchari-cabrera-maria-laura/84888878>
3. 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 (Buenos Aires); 73 (Supl. I): 20-29. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-suplemento-1/autismo-aspectos-geneticos-y-biologicos/>
4. Pardo-Govea Tatiana, Solís-Áñez Ernesto. Aspectos inmunogenéticos del autismo: Revisión. Invest. clín [Internet]. 2009 Sep [citado 2024 Nov 07]; 50(3): 393-406. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332009000300013&lng=es
5. Guerra Rodríguez María Mercedes, Duarte Caballero Lissi Maité, Arias Sifontes Joanka. La neuroanatomía y neurofisiología en la comprensión de los trastornos del espectro autista. Rev cubana Invest Bioméd [Internet]. 2021 Mar [citado 2024 Nov 07]; 40(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000100011&lng=es
6. Díaz-Anzaldúa Adriana, Díaz-Martínez Alejandro (2013) “Contribución genética, ambiental y epigenética en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista”, Rev. Neurol 2013; 57: 556-68. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/331116333_Contribucion_genetica_ambiental_y_epigenetica_en_la_susceptibilidad_a_los_trastornos_del_espectro_autista/link/5da8966892851caa1ba-be64c/download?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19
7. Quintana HD. (2015) “Marcadores genéticos y metabólicos en los trastornos del espectro autista. Rev. Cub Gen”. 2015;9(3):14-22.
8. Fariña, L., Galli, E., Lazo, M., Mattei, L., & Raggio, V. (2015). “Genética Molecular y Trastornos del Espectro Autista”. Anales De La Facultad De Medicina, 2, 9-21. Recuperado a partir de <https://revistas.udelar.edu.uy/OJS/index.php/anfamed/article/view/136>
9. Pineda M. Trastornos del espectro autista. Clínica Teknon, Fundación Hospital Sant Joan de Déu. An Pediatr (Barc). 2014; 81(1): 1 – 2. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-trastornos-del-espectro-autista-articulo-S1695403314002707>
10. Mardomingo Sanz M.J (2015) “Epigenética y trastornos psiquiátricos”, Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. Octubre 2015, Volumen XIX, N°8. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/12/Pediatria-Integral-XIX-8_WEB.pdf