

Epigenética y trastornos del espectro autista. / Autism spectrum disorders and epigenetic

Dr. Daniel Quintana Hernández I y Dra. Paulina Araceli Lantigua Cruz. II

I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque.

II Doctora en Ciencias Médicas. Profesora e investigadora titular. Profesora consultante de genética médica de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Especialista de segundo grado en Genética clínica. Centro Nacional de Genética Médica.

RESUMEN

Introducción: los trastornos del espectro autista comprenden un grupo complejo de desórdenes del desarrollo que tienen básicamente un origen genético, caracterizados por deterioro en las áreas de interacción social, comunicación y comportamiento estereotipado y repetitivo. En su patogenia se han involucrado mecanismos epigenéticos como consecuencia de la ocurrencia de dichos trastornos en pacientes con desórdenes donde se han comprobado mutaciones epigenéticas o en otros en que se han implicado factores reguladores epigenéticos.

Objetivo: evidenciar el rol que representan los mecanismos epigenéticos en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista.

Métodos: se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE en publicaciones de los últimos 10 años, utilizándose solamente aquellas con texto completo e información novedosa sobre el tema.

Desarrollo: los estudios del genoma revelan un posible ligamiento en diferentes *loci* de numerosos cromosomas. La mayoría de las alteraciones recurrentes desde el punto de vista citogenético en los trastornos del espectro autista implican duplicaciones del locus 15q11-13 materno y deleciones del 7q, regiones estas donde existen evidencias de impronta genómica que sugieren un origen epigenético para dichos trastornos, lo que también ha sido descrito en otras enfermedades de origen genético en el cromosoma X. Se presenta una actualización que evidencia la importancia de la epigenética en la génesis de los trastornos del espectro autista.

Conclusiones: a pesar de los recientes avances en la identificación de genes candidatos de susceptibilidad al autismo, la base neurológica subyacente es aún desconocida, donde los hallazgos epigenéticos en regiones críticas del genoma van encaminando el futuro.

Palabras clave: trastorno del espectro autista, epigenética, duplicación 15q11-13, deleción 7q31-32, cromosoma X.

SUMMARY

Introduction: the autism spectrum disorders (ASD) comprise a complex group of behaviorally related disorders that are primarily genetic in origin, characterized for deterioration in the areas of social interaction, communication and stereotyped and repetitive behavior. Involvement of epigenetic regulatory mechanisms in the pathogenesis of ASD has been suggested by the occurrence of ASD in patients with disorders arising from epigenetic mutations or that involve key epigenetic regulatory factors.

Objective: evidencing the role that the epigenetic mechanisms represent in the susceptibility to the autism spectrum disorders.

Methods: the search was realized in PubMed/MEDLINE in publications of last 10 years, being used only items with links to free full text and novel information about the topic.

Development: Moreover, the most common recurrent cytogenetic abnormalities in ASD involve maternally derived duplications of the imprinted domain on chromosome 15q11-13 and deletions in 7q. Thus, parent of origin effects on sharing and linkage to imprinted regions suggest that these regions warrant specific examination from an epigenetic perspective, that also has been described in another diseases originated by genetic disorders in the X chromosome. In this actualizations about genesis of the upsets of the ASD presents a bringing up to date that evidences the importance of the epigenetic in itself.

Conclusions: To sorrow of recent advances in the identification of genes candidates of susceptibility to autism, the

neurological subjacent base is still unknown, where epigenetic findings at critical regions of the genomic go putting on the right road the future.

Key words: autism spectrum disorders, epigenetic, Duplications 15q11–13, deletions 7q31-32, X chromosome

INTRODUCCION

El autismo comprende un grupo complejo de alteraciones del neurodesarrollo caracterizado por una socialización anormal, alteraciones en la comunicación verbal y no verbal, y una marcada limitación de intereses en su relación con el ambiente asociado a estereotipias y conductas repetitivas.¹

Es ampliamente conocido que los trastornos del espectro autista (TEA) tienen un origen mayormente genético y se han propuesto modelos poligénicos y epistáticos que se ajustan a los estudios epidemiológicos realizados en familias y gemelos de pacientes afectados con formas no sindrómicas de autismo.²

Se estima que existen diferentes *loci* que interactúan y contribuyen a la susceptibilidad del autismo, con un rango entre 2 y 15 genes, cuyos productos tienen efectos diversos,^{3,4} de ellos solo unos pocos han sido asociados con un riesgo alto para el autismo,⁵ lo que nos indica la heterogeneidad genética que tiene dicho desorden y que a su vez representan obstáculos para definir un mapa con alelos de riesgo, determinar un modelo de herencia y la influencia de nuevas mutaciones y/o mecanismos epistáticos como la impronta genómica o epimutaciones en la susceptibilidad genética subyacente para desarrollar autismo.⁶

La epigenética estudia los cambios en los patrones de expresión de los genes dadas por alteraciones en las modificaciones covalentes del ADN y de las histonas asociadas. La metilación del ADN, de las histonas y la acetilación constituyen las tres modificaciones más importantes que ocurren en el genoma e influyen en la expresión de los genes sin cambios en la secuencia del material genético. Como consecuencia existen células idénticas que expresan proteínas genéticamente diferentes y con funciones diferentes.^{7,8}

Las modificaciones epigenéticas ocurren esencialmente durante el desarrollo embrionario o en la vida postnatal. Algunas de esas modificaciones son heredadas y otras no, sin embargo ambas pueden regular la función de determinados genes. Las alteraciones de esas modificaciones dan lugar a un desarrollo anormal, incremento en la letalidad y una amplia variedad de enfermedades que incluyen los trastornos del neurodesarrollo. Los mecanismos que modulan la expresión de los genes pueden ser influenciados por la exposición a factores ambientales y por el origen parental de los mismos, ya sea materno o paterno.⁸

La implicación de mecanismos de regulación epigenética en la patogenia de los TEA, ha sido propuesta por la ocurrencia de estos desórdenes en pacientes donde están implicados estos mecanismos como en el Síndrome Rett y el Síndrome Frágil X (SFX).⁹⁻¹²

El Síndrome Rett, es un desorden neurológico complejo, donde el gen implicado (MeCP2) tiene regulación epigenética en su expresión. El producto de este gen vincula residuos de citosina metilada e interactúa en el complejo remodelado de la cromatina para generar estructuras cromatínicas represivas en el ADN circundante.^{4,13,14}

En contraste, el SFX se genera por la combinación de una mutación genética y mecanismos epigenéticos que implican la expansión del triplete CGG en el extremo 5' no traducido del gen FMR1, resultando ser una región susceptible para el silenciamiento epigenético que resulta en la pérdida de expresión del gen.^{11,15}

La impronta genómica es un ejemplo clásico de regulación de genes por la vía de las modificaciones epigenéticas, donde el origen parental (materno o paterno) es lo que determina la expresión o no del mismo. Sin embargo, un número importante de genes que no son imprintados, también son regulados por la metilación del ADN, donde se incluye el gen Reelin (RELN) 16, uno de los genes candidatos en el autismo y cuya función durante el desarrollo radica en el control de la migración neuronal, así como en la maduración de las dendritas postsinápticas y en la plasticidad neuronal.^{17,18} Otra evidencia de que las alteraciones epigenéticas están asociadas al autismo se ha descrito en el brazo largo del cromosoma 15 de origen materno región.^{11-13,19}

La metilación del ADN puede ser modificada por mutaciones, exposición en el claustro materno a diferentes agentes que interfieren en el metabolismo de los folatos como son los polifenoles, selenio, butiratos, alcohol, etc.^{8,20,21} y por expansiones postnatales²² quedando así establecida la interacción genoma – ambiente en este fenómeno.

Estudios de ligamiento en pacientes con autismo han relacionado más de 50 regiones del genoma con dominios conocidos, los cuales presentan impronta genómica con Lod Score >2.0.^{23,24}

En las investigaciones con gemelos autistas, se han seguido diferentes estrategias para identificar la susceptibilidad de determinados alelos, con estudios de asociación y pruebas de desequilibrio de transmisión para genes candidatos en regiones del genoma en las que hay recurrentemente aberraciones cromosómicas.⁶

Esta revisión temática se propone mostrar la evidencia existente sobre el potencial rol que representan los mecanismos epigenéticos en la susceptibilidad a los TEA.

MÉTODO

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE utilizando los siguientes términos y frases (combinando dos) y se utilizó el operador booleano "AND": *Autism spectrum disorders, epigenetic, duplications 15q11–13, deletions 7q31–32, X chromosome*. Se establecieron los siguientes límites: *only items with links to free full text, Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, English, Spanish, published in the last 10 years*.

En algunas oportunidades se incluyeron referencias bibliográficas con información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión independientemente del año de su publicación.

Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas importantes, los que no fueron adecuados al tema específico, o que presentaran información ofrecida de manera suficiente en otros considerados de mayor calidad y/o actualización.

DESARROLLO

Curiosamente, varios de estos *loci* ligados o posiblemente ligados a la enfermedad, se encuentran cercanos a las regiones sujetas a impronta genómica, como son el: 15q11-13 y 7q31-32.6

Evidencia del papel del brazo largo del cromosoma 15 en el TEA.

La duplicación del locus 15q11-13, constituye la aberración citogenética más comúnmente asociada al TEA, reportada en aproximadamente 3% de los pacientes con autismo.^{7,25,26} Estos pueden ser duplicaciones intersticiales [int dup (15)] o un cromosoma 15 pseudodicéntrico [idic (15)] e incluye las regiones con impronta genómica para el Síndrome Prader Willi (SPW) y Síndrome Angelman (SA). En adición al TEA, el fenotipo de la duplicación del 15 incluye grados variables de deterioro cognitivo, afectación motora y dismorfias, las que pueden ser muy sutiles, tanto para el SPW como para el SA, donde el origen parental del cromosoma tiene un efecto evidente en la expresión del fenotipo.^{19,25,27} 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.^{28,29}

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.⁶

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.³⁰

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.³¹

Por su parte, cuando el segmento comúnmente duplicado es de origen paterno, también existen genes candidatos para el TEA. Estos incluyen dos genes que se expresan en el cerebro y codifican proteínas importantes para el desarrollo neuronal: NECDIN (NDN) y MAGE -like 2 (MAGEL2).^{19,29,32}

1. El gen NDN se expresa en neuronas postmitóticas y tienen un papel crítico en la especificación de las neuronas inhibitorias en las vías de interacción cerebral con DLX5, el producto de un gen materno expresado en el brazo largo del cromosoma 7, que se ha implicado también en el TEA.^{6,33}
2. El gen MAGEL2 se localiza en la proximidad del locus de NDN. Se transcribe del alelo paterno y se expresa predominantemente en el hipotálamo, haciéndose un candidato muy fuerte para los trastornos de alimentación en el SPW.^{6,33}

Aunque estos genes son candidatos muy fuertes para el SPW y a la vez, candidatos potencialmente funcionales para el TEA, es difícil definir el aparente conflicto entre las consecuencias de adicionar copias por genes expresados de origen paterno y los de origen materno con el fenotipo de autismo en el Síndrome de duplicación del cromosoma 15. Sin embargo, dadas las complejidades de regulación de expresión de los genes en esta región, es posible que las duplicaciones del cromosoma materno llevan indirectamente a alteraciones en la expresión (silenciamiento) de genes de origen paterno e interfiriendo en el proceso de transcripción del gen.³⁴

En la región cromosómica 15q11.2-13.3 son frecuentes las variaciones del número de copias (CNVs), que traen consigo una penetrancia reducida y expresividad variable para un grupo de desórdenes del neurodesarrollo, y por consiguiente, la caracterización de la estructura cromatínica es importante para la comprensión de la regulación de este sitio durante el

desarrollo neuronal normal.

Algunos estudios han establecido la asociación del MeCP2 y el Centro de Impronta del Síndrome Prader Willi (CI - SPW), la cual se requiere para la óptima expresión del gen GABRB3 y UBE3A.³⁵

Otro gen que en esta región ha sido vinculado a la condensación cromatínica y su implicación con el autismo y otros desórdenes neurológicos es el Receptor Neuronal Colinérgico Nicotínico, subunidad Alfa -7 (CHRNA7), que se localiza en la región cromosómica 15q13.3. Es un gen de 75 kb y 10 exones, con el extremo 5' rico en un 75% del dinucleótido GC y cuya función es intervenir en la transmisión iónica de los canales del calcio en la sinapsis neuronal.³⁶ El producto proteico de este gen, se ha encontrado reducido en pacientes con autismo y Síndrome Rett en comparación con controles y se ha hipotetizado que la transcripción del gen CHRNA7 es modulada por la interacción cromatínica con el CI - SPW y de esta forma la pérdida de dicha interacción en la región 15q11.2-13.3 puede contribuir a estos desórdenes del neurodesarrollo.³⁵

Cromosoma 15q en pacientes autistas cromosómicamente normales

Los amplios estudios desarrollados en el genoma no reportan de forma consistente la evidencia de ligamiento del cromosoma 15 con el TEA, aunque la aplicación de diferentes estrategias de estudio han definido sitios de interés que involucran la región crítica del SPW/SA a través de *clusters* de genes codificantes de las subunidades del receptor del Ácido Gamma Amino Butírico (GABA).

Numerosos genes improntados y expresados bialélicamente que se ubican en esta región son candidatos posicionales junto a los genes codificantes del receptor GABA (GABRB3, GABRA5, GABRG3) y son de particular interés para el TEA, debido a su función en el sistema nervioso central (SNC).^{6,37}

El GABA, es un neurotransmisor inhibitorio muy importante en la regulación de la excitabilidad en el SNC de los mamíferos, a la vez que tiene funciones en la proliferación, migración y diferenciación de los circuitos corticales. En pacientes autistas han sido detectadas alteraciones en la regulación del receptor GABA a nivel de la materia gris 6 y se ha relacionado con los problemas de socialización, disritmias cerebrales y ansiedad.^{38,39}

También es característica del autismo la deficiencia de Ácido Succínico Deshidrogenasa, una enzima que metaboliza el GABA a Ácido Succínico. Con todos estos datos que sugieren un desequilibrio en las funciones GABAérgicas, se considera que este puede ser desde el punto de vista neurobiológico el déficit central en el autismo.^{40,41}

Desde el punto de vista genético varios estudios han identificado ligamiento o asociación con el cromosoma 15q y los genes del receptor GABA, respectivamente, en los pacientes con autismo, particularmente para GABRB3.⁶

Otros genes estudiados fueron el UBE3A y ATP10A, los que tuvieron desequilibrio de ligamiento en familias con autismo.³⁰

En estudios realizados postmortem, en pacientes con autismo, se han revelado anormalidades en la metilación de las islas CpG del gen UBE3A,⁴² así como disminución de la expresión de UBE3A/E6-AP en pacientes con autismo, SA y Síndrome Rett 7,⁴² sugiriendo que los defectos en la expresión de UBE3A puede ser un mecanismo común para los fenotipos relacionados con este desorden.

Impronta y Epigenética en el brazo largo del cromosoma 7 en los TEA

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 SNC.^{43,44}

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^{43,44} 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 45 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.^{6,46}

Impronta genómica y Cromosoma X

Uno de los aspectos verdaderamente enigmáticos en la genética del autismo ha sido la relación de prevalencia de 4

varones afectados por cada hembra, incluso este exceso de varones se mantiene al excluir pacientes con mutaciones conocidas del cromosoma X y que causan autismo (FMR1 y MeCP2).⁴⁸

Esta situación de predominio de un sexo en el autismo también se ha observado en otras enfermedades comunes, donde se han implicado susceptibilidades genéticas y/o endocrinas.

En 1997, Skuse *et al*⁴⁹ propuso una hipótesis que involucra los mecanismos epigenéticos para explicar la diferencia de incidencia entre sexos, basado en trabajos con hembras con Síndrome Turner (45,X). Ellos plantearon que el cromosoma X de origen materno tiene una región improntada (con silenciamiento transcripcional) que tentativamente mapeaba en la región Xq o Xp proximal relacionada con alteraciones del lenguaje y la conducta, lo que le ofrece una protección a las hembras para los TEA.

En este modelo el locus del cromosoma X materno es silenciado y por lo tanto no se expresa en varones, dando entonces más vulnerabilidad al deterioro social y del lenguaje.^{49,50}

Por su parte, el SFX es la causa monogénica más común de TEA (25% de los niños y 6% de las niñas con SFX), mientras que el 1-2% de los pacientes con TEA tienen SFX.⁵¹

Curiosamente, se ha detectado que la proteína CYFIP1, interactúa exclusivamente con la FMRP1 y mapea en el locus 15q11.2, región adyacente al dominio improntado de los SPW/SA.⁵²

También es conocido que la FMRP1, interviene en el traslado de numerosas proteínas y ARNm desde el núcleo al citoplasma, constituyendo un verdadero regulador post-transcripcional y traduccional.⁵³ En investigaciones realizadas en ratones, se ha observado que cuando existe una disminución de FMRP1 puede afectarse la expresión de ARNm codificantes de los receptores GABAA en 8 de sus 18 subunidades ($\alpha 1$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1$, $\gamma 2$, δ) lo que apoya la teoría de disfunción GABAérgica hipotetizada en los TEA.⁵⁴

CONCLUSIONES

En los últimos años hemos visto un importante avance en la comprensión de las bases genéticas del autismo, con el descubrimiento de mutaciones en genes de efecto mayor, que a pesar de no ser comunes entre la población de pacientes autistas, van orientando las vías a seguir en estudios del autismo. Además existe evidencia genética, bioquímica y anatomopatológica que apoyan la hipótesis de que en los TEA, debe existir una disfunción en la vía GABAérgica, parcialmente responsable de la etiología de este trastorno.

Adicionalmente, recientes investigaciones señalan el papel de los factores epigenéticos en la base etiológica del SFX y Síndrome Rett que indican que la regulación de la expresión de los genes por mecanismos epigenéticos es crítica para el desarrollo de los circuitos neuronales que involucran la conducta social, el lenguaje y la cognición en humanos; el efecto que tiene el origen parental del cromosoma 15 duplicado, lo que indica que los genes improntados en dicha región son susceptibles para los TEA.

Los desórdenes de la metilación del ADN, no solo media en la represión de la expresión de los genes con dominios improntados, sino que también proveen de mecanismos a través de los cuales los factores ambientales pueden tener efectos muy duraderos en el cromosoma.

En el futuro se deben seguir refinando las áreas que recurren en el ligamiento para los TEA y será prudente profundizar en el estudio de las modificaciones epigenéticas dentro de los *loci* de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy S. E., Mandell D. S., Schultz R. Autism. Lancet 2009;374: 1627–1638.
2. Chiocchetti A, Klauck SM. Genetic analyses for identifying molecular mechanisms in autism spectrum disorders. Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother 2011;39(2):101-11.
3. Samaco RC, Hogart A, LaSalle JM. Epigenetic overlap in autism-spectrum neurodevelopmental disorders: MECP2 deficiency causes reduced expression of UBE3A and GABRB3. Hum Mol Genet 2005; 14: 483–492.
4. Gonzales ML, LaSalle JM. The role of MeCP2 in brain development and neurodevelopmental disorders. Curr Psychiatry Rep 2010;12(2):127-34.
5. Hogart A, Wu D, La Salle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. Neurobiol Dis 2010; 38(2): 181–191.
6. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. Hum Mol Genet 2006; 15: 138-50.

7. A.J. Russo. Autism Etiology: Genes and the Environment. *Autism Insights* 2009;11–2.
8. Groom A, Elliott HR, Embleton ND, Relton CL. Epigenetics and child health: basic principles. *Arch Dis Child* 2011;96:863–869.
9. Grafodatskaya D, Chung B, Szatmari P, Weksberg R. Autism spectrum disorders and epigenetics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(8):794–809.
10. Miyake K, Hirasawa T, Koide T, Kubota T. Epigenetics in autism and other neurodevelopmental diseases. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:91–8.
11. Cunningham MD, Kassis JA, Pfeifer K. Chromatin modifiers, cognitive disorders, and imprinted genes. *Dev Cell* 2010;18(2):169–70.
12. Na ES, Monteggia LM. The role of MeCP2 in CNS development and function. *Horm Behav* 2011; 59(3): 364–368.
13. Jobe EM, McQuate AL, Zhao X. Crosstalk among Epigenetic Pathways Regulates Neurogenesis. *Front Neurosci* 2012;6:59.
14. Díaz de León Guerrero S, Pedraza Alva G; Pérez Martínez. In sickness and in health: the role of methyl-CpG binding protein 2 in the central nervous system. Review. *Eur J Neurosci* 2011; 33: 1563–1574.
15. McDuffie A, Abbeduto L, Lewis P, Kover S, Kim JS, Weber A, et al .Autism Spectrum Disorder in Children and Adolescents with Fragile X Síndrome: Within-Syndrome Differences and Age- Related Changes. *Am J Intellect Dev Disabil* 2010;115(4):307–26.
16. Levenson JM, Qiu S, Weeber EJ. The role of reelin in adult synaptic function and the genetic and epigenetic regulation of the reelin gene. *Biochim Biophys Acta* 2008;1779(8):422–31.
17. Hellwig S, Hack I, Kowalski J, Brunne B, Jarowij J, Unger A et al. Role for Reelin in neurotransmitter release. *J Neurosci* 2011;31(7):2352–60.
18. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(3):169–78.
19. Chamberlain SJ, Lalande M. Neurodevelopmental disorders involving genomic imprinting at human chromosome 15q11–q13. *Neurobiol Dis* 2010;39(1):13–20.
20. Johnson IT, Belshaw NJ. Environment, diet and CpG island methylation: epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1346–59.
21. De Haan JB, Gevers W, Parker MI. Effects of sodium butyrate on the synthesis and methylation of DNA in normal cells and their transformed counterparts. *Cancer Res* 1986;46:713–16.
22. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, Dymov S, Sharma S, Meaney MJ, Szyf M. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005; 25: 11045–11054.
23. Bayou N, M'rad R, Ahlem B, Béchir Helayem M, Chaabouni H. Autism: an overview of genetic aetiology. *Tunis Med* 2008; 86(6):573–8.
24. Autism Genome Project Consortium (AGPC), Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, Liu XQ, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007; 39(3):319–28.
25. Kumar RA, Christian SL. Genetics of autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(3):188–97.
26. Simon EW, Haas-Givler B, Finucane B. A Longitudinal Follow-Up Study of Autistic Symptoms in Children and Adults with Duplications of 15q11–13. *Am J Med Genet Part B* 2010;153B:463–467.

27. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 2010; 82:477–488.
28. Battaglia A. The inv dup (15) or idic (15) syndrome (Tetrasomy 15q). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 30.
29. Fradin D, Cheslack-Postava K, Ladd-Acosta C, Newschaffer C, Chakravarti A, Arking DE, Feinberg A, Fallin MD. Parent-of-origin effects in autism identified through genome-wide linkage analysis of 16,000 SNPs. *PLoS One* 2010;5(9). pii: e12513.
30. Guffanti G, Strik Lievers L, Bonati MT, Marchi M, Geronazzo L, Nardocci N et al. Role of UBE3A and ATP10A genes in autism susceptibility region 15q11-q13 in an Italian population: a positive replication for UBE3A. *Psychiatry Res* 2011;185(1-2):33-8.
31. Hogart A, Leung KN, Wang NJ, Wu DJ, Driscoll J, Vallero RO, Schanen NC, LaSalle JM. Chromosome 15q11-13 duplication syndrome brain reveals epigenetic alterations in gene expression not predicted from copy number. *J Med Genet* 2009; 46(2):86-93.
32. Chibuk TK, Bischof JM, Wevrick R. A necdin/MAGE-like gene in the chromosome 15 autism susceptibility region: expression, imprinting, and mapping of the human and mouse orthologues. *BMC Genet* 2001;2:22.
33. Kuwajima T, Nishimura I, Yoshikawa K. Necdin promotes GABAergic neuron differentiation in cooperation with Dlx homeodomain proteins. *J Neurosci* 2006;26(20):5383-92.
34. Horsthemke B, Wagstaff J. 2008. Mechanisms of imprinting of the Prader–Willi/Angelman region. *Am J Med Genet Part A* 2008;146A:2041–2052.
35. Yasui DH, Scoles HA, Horike S, Meguro-Horike M, Dunaway KW, Schroeder DI, Lasalle JM. 15q11.2-13.3 chromatin analysis reveals epigenetic regulation of CHRNA7 with deficiencies in Rett and autism brain. *Hum Mol Genet* 2011;20(22):4311-23.
36. Online Mendelian Inheritance in Man. 2007. Center for Medical Genetics, John Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD). URL:<http://omim.org/entry/118511>. [29.07.2012]
37. Hogart A, Nagarajan RP, Pastel KA, Yasui DH, LaSalle JM. 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2007;16(6): 691–703.
38. Sernagor E, Chabrol F, Bony G, Cancedda L. GABAergic control of neurite out growth and remodeling during development and adult neurogenesis: general rules and difference sin diverse systems. *Front Cell Neurosci* 2010;4:11.
39. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010; 32: 791–798.
40. Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Rooney RJ, Patel DH, Thuras PD. mRNA and protein levels for GABA A α 4, α 5, β 1 and GABABR1 receptors are altered in brains from subjects with autism. *J Autism Dev Disord* 2010;40:743–750.
41. Pizzarelli R, Cherubini E. Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders. *Neural Plast* 2011; 2011:297153.
42. Jiang YH, Sahoo T, Michaelis RC, Bercovich D, Bressler J, Kashork CD, et al. A mixed epigenetic/genetic model for oligogenic inheritance of autism with a limited role for UBE3A. *Am J Med Genet A* 2004;131: 1–10.
43. Nakashima N, Yamagata T, Mori M, Kuwajima M, Suwa K, Momoi MY. Expression analysis and mutation detection of DLX5 and DLX6 in autism. *Brain Dev* 2010;32(2):98-104.
44. Schüle B, Li HH, Fisch-Kohl C, Purmann C, Francke U. DLX5 and DLX6 Expression Is Biallelic and Not Modulated by MeCP2 Deficiency. *Am J Hum Genet* 2007; 81(3):492-506.

45. Benítez-Burraco A. Autismo y lenguaje: aspectos moleculares
46. s. Rev Neurol 2008; 46: 40-8.
47. Schneider E, Mayer S, El Hajj N, Jensen LR, Kuss AW, Zischler H, et al. Methylation and Expression Analyses of the 7q Autism Susceptibility Locus Genes MEST , COPG2, and TSGA14 in Human and Anthropoid Primate Cortices. Cytogenet Genome Res 2012;136(4):278-87.
48. Pedersen A, Pettygrove S, Meaney FJ, Mancilla K, Gotschall K, Kessler DB, et al. Prevalence of autism spectrum disorders in Hispanic and non-Hispanic white children. Pediatrics 2012;129(3):629-35.
49. Baron-Cohen S, Lombardo MV, Auyeung B, Ashwin E, Chakrabarti B, et al. Why Are Autism Spectrum Conditions More Prevalent in Males? PLoS Biol 2011; 9(6): e1001081.
50. Skuse DH, James RS, Bishop DV, Coppin B, Dalton P, Aamodt-Leeper G, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. Nature 1997; 387:705-708.
51. Álvarez-Alcántara E. Trastornos del espectro autista. Rev Mex Pediatr 2007; 74(6): 269-276.
52. Benítez-Burraco A. Aspectos moleculares de los trastornos cognitivos ligados al cromosoma X que conllevan una disfunción del lenguaje. Rev Ecuat Neurol 2007; 16(3):185-99.
53. De Rubeis S, Bagni C. Regulation of molecular pathways in the Fragile X Syndrome: insights into Autism Spectrum Disorders. J Neurodev Disord 2011;3(3):257-69.
54. De Rubeis S, Bagni C. Fragile X mental retardation protein control of neuronal mRNA metabolism: insights into mRNA stability. Mol Cell Neurosci 2010;43:43-50.
55. Chattopadhyaya B, Cristo GD. GABAergic circuit dysfunctions in neurodevelopmental disorders. Front Psychiatry 2012;3:51.

Recibido: septiembre 2012

Aceptado: 4 de febrero de 2013

Daniel Quintana Hernández. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque. Correo electrónico: daniel.quintana@infomed.sld.cu