



A pesar del camino por recorrer, la genómica producirá resultados en unos años que modificarán nuestro concepto clínico actual sobre el TEA.

Epigenética y autismo

Todas las células de nuestro organismo poseen la misma dotación genética, sin embargo, no todos los genes se expresan de la misma forma en todas las células. Esto se debe precisamente a los **factores epigenéticos**. Son instrucciones que dicen al genoma como debe expresarse en cada lugar de la célula.

Entre los factores epigenéticos más conocidos está la **metilación** que consiste en el acoplamiento de un grupo metilo al **aminoácido citosina**. Son señales que en la mayoría de los casos están relacionadas con **la supresión de la expresión** de determinados genes. Otros factores epigenéticos son **el RNA de interferencia y la cromatina**.

Figura 1



La cromatina es una estructura nuclear flexible sobre la que algunos factores epigenéticos puede producir modificaciones en las transcripción de la información genética, facilitando o interrumpiendo la información de algunos genes.

También se pueden producir cambios directos en los genes, sea en su conformación o en los distintos lotes de ADN. Son cambios no permanentes, aunque potencialmente heredables, que **modifican la expresión genética** a través de cambios conformacionales en el genoma, sin alterar la secuencia de **nucleotidos**.

En definitiva, podríamos decir que los factores epigenéticos son **la interfaz** que pone al genoma en contacto con los **factores ambientales**, existiendo algunas sustancias, incluso **experiencias psicológicas fuertes**, que pueden modificar la epigenética. Estos cambios se produciría a través de las modificaciones en las histonas durante los procesos de metilación del ADN.

En relación al autismo, tanto por su alta concordancia en gemelos homocigóticos (90%), como por la concordancia en hermanos heterocigóticos (<50%), así como la presentación de síntomas autistas en otras alteraciones cromosómicas, nos confirmarían la existencia de



factores epigenéticos específicos y ambientales que facilitan la expresión fenotípica de los TEA.

Es decir, los mecanismos epigenéticos están directamente implicados, tanto en la proliferación y diferenciación celular como en la especificación tisular.

Las aletarciones epigenéticas se debe en parte a **factores ambientales** que afectarían al fenotipo a través de la modulación de la expresión genética.

Precisamente la **modulación genética** podría explicar la compleja neurobiología que lleva al TEA. En humanos se ha evidenciado que el **abuso infantil** altera a los patrones de metilación del ADN a través de cambios en la expresión genética, como en la desregulación de **factores de crecimiento** implicados en el desarrollo, diferenciación, proliferación y supervivencia neuronal durante el desarrollo.

Tanto los **precesos epigenéticos, como la interacción ambiental** podrían explicar los **diferentes patrones de expresión genética en el TEA:**

- Toxinas especialmente en padres.
- Exposición a productos químicos
- Toma de valproato sódico (por bloqueo de la histona desacetilasa)
- Infecciones virales en el primer trimestre y bacterianas en el segundo.

También se ha puesto en relación el TEA con la existencia de una **mayor estrés oxidativo** en algunas interacciones gen-ambiente.

Otros síndromes que se han relacionado con el TEA y la metilación del ADN son:

- *La metilación del ADN en su relación con la impronta y el proceso de inactivación de uno de los cromosoma X.*

o La metilación del ADN también está relacionada con interacciones a distancia entre cromosomas y dentro del mismo cromosoma

- **La impronta** es una inhibición diferencial de la expresión genética (los genes impresos no se expresan) dependiendo de su origen parental. “Varias investigaciones ha evidenciado el rol de la impronta en el TEA, siendo un ejemplo de este fenómeno el Síndrome de Angelman. Es este caso, se produce una delección en la región 15q11-13 del cromosoma materno, en tanto que el alelo correspondiente paterno es silenciado. También se ha relacionado el TEA con la duplicación de la región 15q11-13 del



cromosoma materno.” [1.Sheena Louise Forsberg et cols. 1Epigenetics and cerebral organoids: promising directions in autism spectrum disorders. Translational Psychiatry (2018) 8:14]

En resumen, se ha demostrado que **los factores epigenéticos** juegan un rol fundamental en el desarrollo cerebral y en los trastornos del neurodesarrollo, aunque aún queda mucho por dilucidar para establecer una hipótesis sostenible en cuanto a la etiología del TEA.

Análisis de la totalidad del epigenoma y genes candidatos en el TEA

Se conoce en inglés con las siglas **EWAS (Epigenome-wide Analysis scale)**.

La finalidad es encontrar biomarcadores en zonas cerebrales con señales de desregulación. Los avances en esta línea de investigación son prometedores, aunque aún queda mucho por dilucidar, especialmente con las oportunidades que ofrecen los biobancos.

Existen varias líneas de investigación relacionadas con la metilación y el TEA, utilizando la EWAS.

Modelo para el estudio epigenético in vitro: Células madre pluripotenciales somáticas y organoides cerebrales

La siglas en inglés son: **iPSCs**. Las células somáticas son de mayor utilidad para la investigación que las embrionarias. Son **histiocitos reprogramados** para que se transformen en pluripotenciales. Esta pluripotencialidad se puede decidir en el laboratorio. En nuestro caso nos interesan las que evolucionen hacia el tejido nervioso, en general y de estructuras específicas. Esto lo podemos conseguir modificando aspectos epigenéticos en el laboratorio. Figura 2



La iPSCs mantienen la **información genética del sujeto de donde proceden**, por lo que también se están utilizando en la investigación del TEA, utilizando iPSCs de los pacientes, comparándolo con familiares no afectados y controles.

Un estudio ha puesto en evidencia la proliferación excesiva neuronal con incremento excesivo del volumen. Parece que el responsable de este excesivo crecimiento es una desregulación de la transcripción en cascada de la **beta-catenin/BRN2**, y que los defectos



en las redes neuronales son rescatados a través del **factor de crecimiento insulínico 1**.

Los organóides cerebrales son agregados de tejido cerebral producido en el laboratorio a través de un cultivo apropiado y la programación idónea. Estamos ante la antesala de los cerebros artificiales.

Las posibilidades que nos aportan los organoides cerebrales son impresionantes, ya que no solo se pueden introducir cambios en el genoma, sino la posibilidad de comparar los aspectos epigenéticos de pacientes con TEA y de los familiares que no lo padezcan. Se podrá investigar sin la limitaciones de los tejidos postmortem, qué desregulaciones durante el desarrollo prenatal son la implicadas en los TEA.

- **Algunos inconvenientes que se encuentran en fase de solución:**
- Cuestiones bioéticas(patentes, legislación apropiada que la regule...)
 - *Técnicas:*
 - Limitaciones en el transporte: oxígeno, nutrientes.
 - Las alteraciones en la expresión genética cultivo-dependientes.
 - Establecimiento de estándares y reproductibilidad.
 - Aún no están totalmente comprobado que las funciones observadas en vitro puedan ser homologables a las que se dan in vivo.

A pesar de estos inconvenientes, **las iPSCs son el futuro de la investigación que derivará en actividades de prevención, diagnóstico y tratamiento de lo TEA.**

Impactos: 41