



Grado en Biología

Facultad de Biología

Universidad de Santiago de Compostela

LAS BASES GENÉTICAS DEL AUTISMO

Mónica Silva Vicente

Curso 2021-2022

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Metodología del trabajo
5. Resultados y discusión
 - 5.1. Genes implicados
 - 5.2. Factores ambientales
6. Conclusión
7. Bibliografía

RESUMEN

El autismo es un trastorno complejo, tanto a nivel fenotípico, como a nivel de etiología. Tras conocer la importancia de la base genética en la aparición del trastorno, en las últimas décadas se están llevando a cabo numerosos estudios para poder determinar el número de genes y su identificación, y las interacciones entre ellos y con el ambiente. La investigación presenta un gran reto debido al alto número de genes identificados que puedan tener alguna relación con el autismo. Además, diversos estudios muestran resultados muy diferentes con respecto a dichos genes y su influencia. A pesar de que se han encontrado numerosos genes posiblemente implicados en la etiología del autismo en todos los cromosomas humanos, destaca la importancia de regiones de los cromosomas 2, 7, 15, y X. Además de la interacción entre los genes, también tiene una gran importancia la influencia ambiental, ya que presenta diversos factores de riesgo a la hora de desarrollar autismo. Se ha estudiado también la relación que tiene la base genética del autismo con otros trastornos.

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por:

- Una deficiencia de la comunicación social y de las interacciones sociales que se puede manifestar como un comportamiento social anormal y fracaso de la comunicación pudiendo llegar a comprometer las interacciones socioemocionales. También se perciben importantes deficiencias en la comunicación no verbal pudiendo haber una interacción pobre con falta de comprensión y uso de gestos o llegar a la ausencia de comunicación no verbal, así como ausencia de expresión facial, anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal. Esto estaría relacionado con una dificultad para ajustar el comportamiento con las diferentes situaciones sociales.
- Patrones restrictivos y repetitivos del comportamiento, actividades e intereses que se pueden manifestar mediante movimientos o sonidos repetitivos y estereotipados, monotonía en las rutinas y patrones de comportamiento e hiper o hipo sensibilidad a estímulos sensoriales.

Estos síntomas se manifiestan desde los primeros momentos de la infancia, aunque no se detecten hasta que las demandas sociales superen las capacidades limitadas de interacción socioemocional que presenta

el trastorno. Esto supone que las personas con autismo se enfrenten a numerosas dificultades a nivel social.

La complejidad y la variabilidad en su manifestación en diferentes personas que presenta el autismo con respecto a la variedad de síntomas que puede presentar el individuo a cada uno de los niveles que mencionamos antes, hacen que se considere un espectro, por eso la denominación del trastorno como trastorno del espectro autista (TEA) (Cala Hernández, Licourt Otero, & Cabrera Rodríguez, 2015).

Este trastorno pasó desapercibido y no se describió como caso clínico hasta 1943, cuando Leo Kanner estableció un cuadro clínico en niños que presentaban unas características comunes de soledad respecto al mundo exterior, un comportamiento obsesivo por evitar los cambios, control sobre los objetos que les resultan atractivos, movimientos repetitivos con su cuerpo y la ausencia de atención a las personas de su entorno. A esto le denominó autismo infantil precoz.

Tan solo un año más tarde, en 1944, Hans Asperger realiza un estudio con niños psicopáticos. Existen unas diferencias claras en las características del trastorno que describieron ambos autores, ya que, el déficit del lenguaje, la habilidad motora y la inteligencia comprometida, que observaba Kanner se contraponía con un desarrollo normal del lenguaje, retraso neuromotor e inteligencia normal o por encima de la media en el caso de las observaciones de Asperger. (Silva, 2018).

Ambos autores son considerados los padres del autismo y, atendiendo a los resultados de sus estudios, observamos la idea mencionada anteriormente acerca del carácter de espectro que caracteriza al autismo. A partir de estos estudios se empezó a investigar acerca de la etiología del autismo, así como de su diagnóstico y su intervención, permitiendo que en los últimos años se llevara a cabo una mejora considerable de la capacidad para diagnosticar de forma eficaz y temprana a las personas con TEA. Esto se vio reflejado en las tasas de diagnóstico que aumentaron de forma exponencial desde las primeras descripciones del autismo. En los años 70 la frecuencia de diagnóstico era de 1 de cada 5000 nacimientos aumentando hasta 1 de cada 100 nacimientos actualmente. También se llevaron a cabo mejoras en la intervención temprana de niños con autismo gracias a un mayor conocimiento de las características del

trastorno y el desarrollo de protocolos de intervención, tanto en el hogar como en los centros educativos, para favorecer el desarrollo social y cognitivo de las personas con TEA. (Silva, 2019)

En las últimas décadas hubo un aumento también de las investigaciones y los datos sobre la etiología del autismo. El aumento del diagnóstico y la mejora de la intervención permitió a los expertos comprobar que muchos de los afectados de TEA tenían antecedentes familiares que presentaban cuadros similares al trastorno a pesar de que en muchos casos faltaba un diagnóstico. Esto llevó a pensar en unas posibles causas genéticas y heredables del trastorno, siendo la base de las investigaciones que se llevan a cabo hoy en día. (Silva, 2019) (Álvarez & Camacho-Arroyo, 2010).

Una vez conocidos los principales rasgos fenotípicos que caracterizan el trastorno del espectro autista, nos cuestionamos sobre las causas a nivel fisiológico responsables del mismo. El autismo se trata de un trastorno neurobiológico cuyas bases residen en la conectividad neuronal y la maduración sináptica. Las variaciones en estas funciones están determinadas tanto por factores de riesgo ambientales como por un gran número de genes dispersos a lo largo de todo el genoma que llevan siendo objeto de estudio en las últimas décadas sin haber obtenido unos resultados concluyentes sobre una única etiología del trastorno. Asumimos entonces el origen multifactorial del autismo y realizamos una revisión de los resultados más aceptados acerca, no solo de las causas genéticas del autismo, sino también de los diferentes factores de susceptibilidad.

A pesar de que hoy en día todavía no existe una respuesta clara sobre los genes causales del autismo, si hay una amplia variedad de estudios que concluyen muchas relaciones entre nuestro genoma y el trastorno. Debemos puntualizar que muchas de las conclusiones a las que se llegaron en algunos de estos estudios sobre relaciones entre el autismo y afectaciones en regiones concretas, tenían resultados distintos en otros estudios. Todo esto se debe a la heterogeneidad que alberga el autismo, así como el carácter multifactorial que caracteriza su etiología, basada en la interacción de numerosos genes y el ambiente.

OBJETIVOS

En este trabajo bibliográfico se ha llevado a cabo una revisión de diferentes artículos para poder esclarecer la información que existe hoy en día acerca de la genética y la etiología del autismo. Se hace una recopilación de aquellos genes que hoy en día se tiene claro que tienen, al menos, cierta influencia en la aparición del trastorno, y se estudian sus funciones, variaciones y relaciones con las diferentes características del autismo, así como con otros trastornos relacionados.

METODOLOGÍA DE TRABAJO

Para abordar la revisión bibliográfica sobre la genética del autismo el primer paso fue hacer una consulta general sobre el autismo, su historia y la información que existe hoy en día mediante conferencias y charlas que también introducían la idea de la base genética del trastorno. Profundizando un poco más, se utilizaron libros especializados en la sintomatología y manifestaciones del autismo.

Para la consulta bibliográfica, la primera búsqueda se realizó en la base de datos *SciELO*. (<https://scielo.org/es/>). Se utilizaron como criterios de búsqueda las palabras “genética” AND “autismo”. Para que las publicaciones fueran actuales se seleccionó la fecha de publicación desde 2010 en adelante, ya que los textos más antiguos tienen información más inconcreta e incluso contradictoria, por lo que se buscaron textos un poco más actuales en los que la información sea más clara. Con estos requisitos resultaron 21 textos de los cuales finalmente se seleccionaron cinco, aquellos que trataban información que podía encuadrar en los apartados que se quiere tratar en esta revisión.

A continuación, se buscó en la base de datos *Dialnet* (<https://dialnet.unirioja.es/>) utilizando las mismas palabras clave. En este caso la cantidad de publicaciones era mucho mayor, por lo que se seleccionaron como criterios el tipo de documento artículo de revista, y las materias ciencias de la salud y ciencias biológicas. El resultado fueron 75 documentos sobre los cuales se aplicó el mismo criterio que en los textos anteriores, en función de la información concreta que tratan, seleccionando finalmente dieciséis textos.

La siguiente base de datos consultada fue *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) de nuevo con las palabras “genética” AND “autismo”. Se utilizaron como criterios de búsqueda artículos desde 2008

sobre la especie humana. Con estos requisitos había 58 publicaciones, de las cuales se seleccionaron dos. Para esta selección se buscaron aquellos textos que trataban al menos alguno de los apartados que quería desarrollar en el trabajo.

Finalmente, para llevar a cabo la descripción de los genes más relevantes en relación con la etiología del autismo se utilizaron páginas web como *HGNC* (HUGO Gen Nomenclature Committee) (<https://www.genenames.org/>) para tratar dichos genes por su simbología y nombre oficial, la web *Uniprot* (Universal Protein Resource) (<https://www.uniprot.org/>) para obtener más información sobre las proteínas codificadas por dichos genes, así como sus funciones moleculares y, en último lugar, se utilizó *GeneCards* (Human Integrated Protein Expression Database) (<https://www.genecards.org/>) para complementar dicha información.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La heterogeneidad que existe en el autismo tanto a nivel genético (a nivel del número genes, las variaciones en los mismos y sus localizaciones en diferentes *loci* y cromosomas) como fenotípico (el trastorno es considerado como un espectro por la amplia variedad de síntomas y características, así como de niveles en los que se dividen los diferentes pacientes con diagnóstico de autismo) es la principal dificultad que presentan los estudios de la etiología del mismo. Esto lleva a que diferentes estudios lleguen a conclusiones, no solo diferentes, si no que contradictorias en muchas ocasiones.

El análisis de la causa genética del trastorno del espectro autista se llevó a cabo básicamente utilizando dos estrategias diferentes:

1. **Estudio de gemelos:** Se estudió la concordancia en parejas de gemelos monocigóticos (mismo genoma) y gemelos dicigóticos (diferente genoma). En el caso de los monocigóticos se encontró una concordancia mucho mayor, siendo en los primeros estudios un 36% frente a una no concordancia en dicigóticos, que aumentó hasta llegar a un 60-96% en los últimos años, frente a 0-23% en dicigóticos. (Muñoz-Yunta et al., 2008) (Frazier et al, 2014)

2. **El estudio en familias** fue clave para comprobar las causas genéticas del trastorno, ya que se encontró una frecuencia mucho más alta de personas con autismo dentro de una misma familia que en el resto de la población. En el caso de recurrencia en hermanos las estadísticas indicaban un 2-6%, mientras con cualquier familiar ascendía a un 7-15%. Además de la recurrencia familiar de personas diagnosticadas también se observaron en muchos casos que los progenitores de los niños con autismo tienen una tendencia a desarrollar rasgos de personalidad y comportamiento relacionados con el autismo, por lo que de nuevo estaríamos ante factores genéticos implicados. (Muñoz-Yunta et al., 2008) (Sandin et al., 2014)

Estos estudios en familias y gemelos nos aportan mucha información sobre la base genética del autismo, ya que además de indicar un cierto grado de capacidad de transmisión de una generación a otra, lo que indicaría una base genética, nos informa acerca del carácter poligénico del trastorno, ya que la transmisión no sigue un patrón mendeliano simple. Esto indica que debe haber varios genes con diferente importancia en el desarrollo del síndrome, implicados interactuando entre sí junto con la influencia ambiental. Una vez conocido el carácter poligénico del autismo los estudios comienzan a centrarse en la búsqueda y caracterización de los genes implicados:

En primer lugar, se llevaron a cabo **estudios de ligamiento**, en los cuales se pretendía comprobar si la transmisión de un fragmento cromosómico concreto tenía relación con la aparición de características propias del autismo. (Holt et al., 2010) También se realizaron estudios **citogenéticos** para encontrar anomalías en los cromosomas, así como estudios de los *genes candidatos* de un número muy elevado de genes. (Muñoz-Yunta & al., 2008) (Vorsanova et al., 2010)

En las últimas décadas los trabajos de investigación de las bases genéticas del autismo se están basando en la utilización de **organismos modelo**, principalmente el pez cebra y roedores. En este caso se utilizarían principalmente tres herramientas de edición génica: nucleasas con dedos de zinc (ZFN), nucleasas de actividad parecida a activadores de la transcripción (TALENs) y CRISPR/Cas, esta última es la técnica más reciente y la que ha permitido mayores avances en cuanto a la edición del genoma.

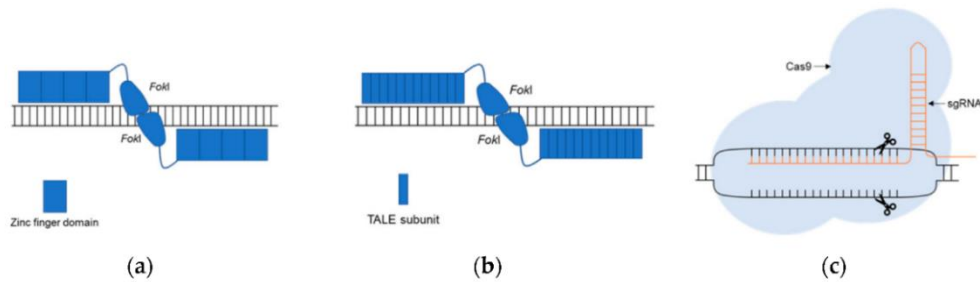


Figura 1: Las 3 principales técnicas utilizadas para la edición génica. (Pensado-López et al., 2020)

- a. **Nucleasas con dedos de Zinc (ZFN):** Consiste en utilizar una proteína que tiene una zona de unión específica al DNA (dedos de zinc) y otra de corte de DNA (nucleasa o FokI).
- b. **Nucleasas de actividad parecida a activadores de la transcripción (TALENs):** Son nucleasas artificiales que contienen una zona activadora de la transcripción que se une a la secuencia de DNA deseada sobre la que actuará la nucleasa.
- c. **CRISPR/Cas:** Es una técnica de edición génica que utiliza como guía una molécula de RNA que indica la región de DNA que debe cortar la proteína Cas las dos hebras donde quedará en hueco que posteriormente puede ser colocado un nuevo fragmento diferente. Esta técnica ha permitido muchos avances en la edición génica por ser muy específica y fácilmente dirigida.

Por ejemplo, con la técnica **TALEs** se ha podido modificar el gen implicado en la etiología del autismo **NBEA** en *Danio rerio* (Pez cebra), generando un fenotipo con alteraciones neuronales y una baja respuesta a estímulos de sobresalto. Estas técnicas permitieron crear líneas transgénicas de organismos modelo en cada una de las cuales se estudiaba el efecto de un gen a nivel molecular, de patrón de expresión, morfológico y de comportamiento del individuo. Estos estudios facilitaron el conocimiento sobre los genes implicados en el autismo. (Pensado-López et al., 2020).

También en los últimos años tuvo gran importancia el uso de **GWAS** (estudios de asociación del genoma completo), que sería estudios que comparan marcadores de DNA en todo el genoma de personas con una enfermedad o trastorno con el de personas sanas. (Cala et al., 2015). Estos estudios permitieron comprobar la asociación de numerosos genes a lo largo del genoma con el autismo, como en el ejemplo

de la siguiente imagen, en la que se observó una asociación significativa con *loci* en los cromosomas 7 y 20.

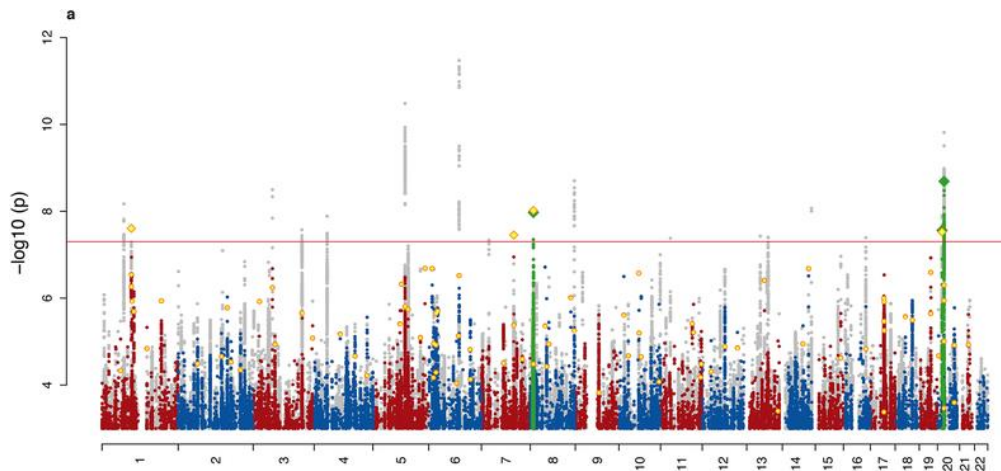


Figura 2: Resultado de un GWAS elaborado a partir de cerca de 20.000 casos de autismo y 30.000 personas control de Dinamarca. En el eje de X se representa el número del cromosoma y en el eje Y la significación estadística. (Grove J et al., 2019)

Todas estas herramientas se han utilizado a lo largo de los años para realizar estudios de grupos de personas con autismo de diferentes países y grupos de edades lo que llevó a encontrar una enorme lista de posibles genes que en algún momento se vio que podía tener algún tipo de relación con el trastorno. Estos genes candidatos aparecieron a lo largo de todo el genoma, en prácticamente todos los cromosomas y con modificaciones muy diversas que podían ser desde reestructuraciones cromosómicas como duplicaciones de grandes regiones, modificaciones puntuales de tipo SNPs (*single nucleotide polymorphism*), que sería polimorfismos de un solo nucleótido o CNV (*Copy number variation*), que son variaciones en el número de copias. Estudios recientes afirman que tanto las variantes comunes como raras de los genes candidatos afectan al desarrollo del trastorno, y además las mutaciones *de novo* en regiones codificantes son la causa más habitual de aparición de del autismo. (Alonso-González et al., 2018)

De todos estos genes candidatos que se han estudiado, muchos aportan información inconclusa, ya que, a pesar de observarse alguna relación con la etiología del autismo en algunas investigaciones, estos datos

no son concluyentes, debido a que en otros estudios para estos mismos genes en diferentes grupos de estudio o con diferentes métodos no se ha observado dicha asociación, por lo que no podemos afirmar que estos genes estén relacionados directamente con las causas del autismo.

A partir de los artículos escogidos para la revisión bibliográfica se ha hecho una selección de aquellos genes que se mencionan un mayor número de veces, además de aparecer en diferentes estudios.

Tabla 1: Tabla resumen de genes relacionados con el autismo, su localización y su función.(Cala Hernández, Licourt Otero, & Cabrera Rodríguez, 2015) (Álvarez & Camacho 2010)

GEN	CROMOSOMA	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN
SLC25A13	2	2p31	Transportados de aspartato-glutamato en la mitocondria
HOXA1	7	7q15.2	Factor de transcripción
RELN	7	7q22	Migración Neuronal
WNT2	7	7q31.2	Ligando de GPCR. Factor de transcripción
NrCAM	7	7q31	Migración Neuronal
FOXP2	7	7q31.1	Represor transcripcional
EN2	7	7q36.3	Factor de transcripción
NBEA	13	13q13	Anclaje de la proteina cinasa A
GABAR	15	15q12	Receptor GABA
UBE3A	15	15q 11-q13	Transporte de serotonina
SLC6A4	17	17p11	Transportador serotonina
SHANK3	22	22q13	Inducción dendrítica
MECP2	X	Xq28	Fijación de grupos metilo

El cuadro adjunto incluye información sobre los genes que han sido más relevantes en los diferentes estudios reflejados en los artículos. De los mismos, centraremos la revisión bibliográfica en siete, ya que son aquellos sobre los que se han llevado a cabo un mayor número de estudios, llegando como conclusión, en la mayor parte de ellos, de una relación muy clara con el trastorno del espectro autista:

- **Gen HOXA1:** Se trata del gen *homeobox A1*. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 15.2 (7q15.2). Este gen codifica para un factor de transcripción de secuencia específica, perteneciente al grupo de genes HOX, que controlan el crecimiento y desarrollo temprano. En el caso de HOXA1 dirige la expresión de genes involucrados en el desarrollo del tronco encefálico y el cerebelo, por lo que se trata de un gen clave en el desarrollo del sistema nervioso. También está involucrado en el desarrollo cardiovascular y de estructuras como el nervio motor ocular externo, el

oído interno y externo. Problemas en el desarrollo de estas estructuras por fallos en este gen determinan algunas características fenotípicas del autismo afectando al desarrollo cognitivo y de comportamiento. Este gen se encuentra mutado en un porcentaje muy alto de personas con autismo (10%-40%), una tasa que representa el doble con respecto a la población normal. Además, se encuentra mutado en un 33% de las personas que, sin un autismo diagnosticado, sí están emparentadas con alguna persona con autismo. (Cala Hernández, Licourt Otero, & Cabrera Rodríguez, 2015) (Tischfield et al., 2005)

- **Gen FOXP2:** Se trata del gen *forkhead box P2*. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 31.1 (7q31.1). Este gen codifica para un represor de la transcripción involucrado en el desarrollo del sistema nervioso, así como de tejidos cardiovasculares, gastrointestinales y pulmonares. Entre sus funciones está la de regular la sinapsis neuronal ajustando los niveles de proteína SRPX2, involucrada en las sinapsis glutaméricas, de esta forma afecta a las capacidades para el habla y el lenguaje en fases tempranas de la embriogénesis. Este gen puede actuar de forma sinérgica con el gen CTPBP1, que codifica para un represor transcripcional implicado en la proliferación celular. Las dos mutaciones más habituales del gen FOXP2 son dos R328X y R553H, la primera un SNP que genera un cambio en la secuencia aminoacídica de la proteína, y la segunda otro SNP que genera un codón de STOP acortando la proteína resultante. Estas dos modificaciones comprometerían la funcionalidad de la proteína. También se han observado microdeleciones que afectarían también a las capacidades comunicativas. Se ha visto que mutaciones en este gen tienen también relación con la epilepsia, ya que la proteína SRPX2 está involucrada en dichas crisis. El mecanismo concreto por el cual esto ocurre se desconoce todavía. El gen FOXP2 está implicado en los mecanismos del sistema nervioso que permiten el habla y el lenguaje, por lo que un fallo en el mismo generaría una de las características típicas de una persona con autismo. (Shahraki et al., 2021) (Zhang, 2017)
- **Gen WNT2:** Se trata del gen *Wnt family member 2*. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 31.2 (7q31.2). Este gen codifica para una proteína que funciona como ligando para

una familia de receptores transmembrana acoplados a proteínas G llamada *Frizzled*. Esta ruta de señalización tiene como resultado la activación de factores de transcripción de la familia TCF/LEF, que activan la transcripción de genes implicados en el desarrollo embrionario del cerebro mediante la regulación de la proliferación de precursores dopaminérgicos y de las propias neuronas. También están implicados en el desarrollo embrionario del tejido pulmonar.

Se han encontrado SNP en regiones que afectan tanto a la secuencia amionacídica de la proteína y a su funcionalidad, como SNP en regiones reguladoras que comprometerían la transcripción del gen. Fallos en este gen se caracterizan por generar un fenotipo con disminución de las interacciones sociales, conductas habituales en personas con autismo. Se han encontrado asociaciones para variaciones en este gen tanto para personas con autismo con personas con epilepsia. Esto se debería a un subdesarrollo del sistema nervioso, que además de contribuir a un fenotipo con características típicamente autistas, incrementaría la susceptibilidad del individuo a sufrir crisis epilépticas. (Alison, 2002) (Arteaga et al., 2021)

- **Gen EN2:** Se trata del gen *engrailed homeobox 2*. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 36.3 (7q36.3). Este gen codifica para un factor de transcripción de unión al DNA que regula la transcripción de genes por la RNA polimerasa II. Está involucrado en la formación y el desarrollo del sistema nervioso embrionario, en concreto participa en la organización de las células de Purkinje, así como en la regulación negativa de la apoptosis neuronal y en la diferenciación neuronal. Este gen está relacionado con el habla y el lenguaje, por lo que un defecto en el mismo tendría como consecuencia uno de los rasgos fenotípicos más característicos del autismo. (Choi, et al., 2014)

Estos tres primeros genes ubicados en el brazo largo del **cromosoma 7** aparecen con una importante relación con el autismo en numerosos estudios. En relación con los mismos se conoce como AUTS1 a la región del brazo largo del cromosoma 7 que se considera la zona de susceptibilidad de autismo, lo cual tendría sentido teniendo en cuenta la influencia de los genes de esta zona en la etiología del trastorno. (International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC), 2001)

- **Gen GABRB3:** Se trata del gen *gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit beta3*. Se encuentra en brazo largo del **cromosoma 15**, en la posición 12 (15q12). Este gen codifica una subunidad del receptor ionotrópico activado por el ligando GABA_A. Este receptor heteropentamérico, al unirse a su ligando, genera un flujo de cloro hacia el interior de la célula hiperpolarizando la membrana neuronal postsináptica, inhibiendo la conducción nerviosa. El GABA es el principal inhibidor de la neurotransmisión en el cerebro. Por lo tanto, este gen estaría implicado en la formación de sinapsis GABAérgicas inhibitorias. De nuevo este gen está relacionado también con la generación de crisis epilépticas. (DeLorey, 2005) (Solís et al, 2007)
- **Gen UBE3A:** Se trata del gen *ubiquitin protein ligase E3A*. Se encuentra en brazo largo del cromosoma 15, entre las posiciones 11 y 13 (15q11-q13). Este gen codifica para una proteína ubiquitin-ligasa (E6-AP), implicada en la degradación de proteínas en las neuronas. Fallos en esta proteína ocasionan dificultades en el habla, dificultad de adaptación y problemas cognitivos. Una mutación en este gen es la causa de la aparición del síndrome de Angelman, un síndrome estrechamente ligado al autismo, tanto por su coincidencia en la etiología con regiones que afectan a la aparición de autismo, como similitud entre los síntomas de ambos síndromes. (Khatri & Man, 2019)

Esta región del cromosoma 15 se regula por la impronta, por lo que, mediante la metilación, la expresión de los genes es diferente según el origen del alelo sea materno o paterno. En el caso del síndrome de Angelman, hay una falta de expresión del gen por parte materna, mientras que si se da esa falta de expresión vía paterna aparecería el síndrome de Prader-Willy. Esta región se encuentra implicada en el autismo en el 1%-4% de los casos. (Pallarés, Gabau, & Guitart, 2005) (Veltman et al., 2005)

- **Gen MECP2:** Se trata del gen *methyl-CpG binding protein 2*. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, en la posición 28 (Xq28). Codifica para una proteína que se une al DNA metilado, en concreto a un Met-CpG. Mediante la unión con la 5-metil-citosina actúa mediando la represión transcripcional interaccionando con la histona acetilasa. Este gen está implicado en el correcto

desarrollo de las habilidades sociales y de comportamiento. Además, este gen está a su vez relacionado con el síndrome de Rett. (LaSalle et al., 2009).

Como se ha visto con tan solo unos pocos genes, el autismo se encuentra estrechamente relacionado con la epilepsia, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader Willy o el síndrome de Rett, pero además diversos estudios muestran también relación con el síndrome del X frágil, la esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, rubéola congénita, fenilcetonuria y un largo etc. (Oviedo et al., 2015).

Como hemos mencionado, el **cromosoma X** también está involucrado en el trastorno del espectro autista. Esto tendría sentido ya que el diagnóstico del trastorno presenta una tasa diferencial entre sexos siendo 4 veces más frecuente el diagnóstico en hombres que en mujeres. Sin embargo, esto se contrapone a estudios que afirman que las mujeres presentan más factores de riesgo para llegar a desarrollar el trastorno, a pesar de que esto no se corresponde con la estadística. (Pensado-López, 2020) (Wigdor et al., 2021)

Además de la base genética, que, aunque todavía es desconocida tenemos evidencias claras de su importancia, es imprescindible **mencionar la influencia ambiental** y su importancia a la hora de determinar las causas del autismo. Conocer los factores ambientales implica conocer factores de riesgo que se podrían evitar. Dentro de dichos factores cobraría especial protagonismo determinadas situaciones perinatales como serían el bajo peso al nacer, una edad demasiado avanzada de los padres, eclampsia, corioamniolitis, ruptura prematura de membranas, prematuridad al nacer, hemorragia aguda intraparto, así como diversas complicaciones durante el parto. El porcentaje de niños con autismo que sufren alguno de estos factores perinatales se oscila en un 30% frente al 1% de niños sin el trastorno, lo que se trata de una estadística muy significativa. Además de los factores perinatales, también existe riesgo en exposiciones ambientales como la temperatura muy alta debido a infecciones víricas durante el parto, principalmente debido, además de la fiebre, a procesos inmunológicos que afectarían de forma trascendental el desarrollo de las estructuras cerebrales. Las citoquinas inflamatorias podrían ser responsables debido a las modificaciones que pudieran llevar a cabo a nivel de microglía. (Saghazadeh

et al., 2019) Además, otro factor de riesgo ambiental serían diversas sustancias como la falta de vitamina D, la excesiva exposición a los rayos solares, la radiación ionizante, la alimentación, la exposición a metales pesados, a determinadas hormonas, a químicos como los pesticidas, drogas como el alcohol o la cocaína o el consumo de tabaco, e incluso algunos fármacos como las antiepilépticos o antidepresivos. (Arberas & Ruggieri, 2019)

El número tan amplio de genes implicados, las complejas interacciones entre ellos, así como la importancia de la influencia ambiental en la etiología del autismo dificultan la posibilidad de diagnóstico del trastorno mediante test genéticos, ya que tendrían que comprobar un espectro muy amplio de variantes génicas y los resultados no serían demasiado concluyentes en muchos casos. A pesar de esto, numerosas páginas web de internet ofrecen al consumidor test genéticos para la detección de autismo de dudosa fiabilidad, ya que la capacidad de diagnóstico de los mismos oscila entre un 10%-20%.

En cuanto a la posibilidad de terapias génicas nos enfrentamos al mismo problema, ya que el número de genes implicados y las diferentes combinaciones en los diferentes pacientes explica que todavía no se hayan desarrollado este tipo de técnicas.

CONCLUSIÓN

Tras la revisión bibliográfica de los diferentes artículos se ha comprobado que la mayor parte de genes de los cuales se sabe que existe algún tipo de relación con el autismo, están implicados en el desarrollo o correcto mantenimiento y funcionamiento de diferentes estructuras del sistema nervioso, lo cual se corresponde con las causas fisiológicas que se conocen del autismo. A pesar de conocerse genes implicados en prácticamente todos los cromosomas, destaca la importancia de los cromosomas 2, 7, 15 y X. Este trastorno destaca por su carácter poligénico, ya que en un mismo individuo pueden estar implicados las mutaciones entre 2 y 10 loci, llevando a cabo interacciones complejas entre sí, además de la gran importancia que tiene también la influencia ambiental.

Las diferencias entre los resultados de los estudios de la base genética del autismo pueden estar estrechamente relacionadas con la procedencia del grupo de estudio. Así, estudios realizados en diferentes países diferirán en la importancia que tendrán los distintos genes en la etiología del autismo.

Esto complica la tarea de poder realizar diagnósticos clínicos a través de test genéticos, ya que hasta el momento la única forma de llevar a cabo un diagnóstico de autismo es la realización de test del ámbito psicopedagógico.

De esta forma, todas estas diferencias entre estudios invitan a pensar en el autismo como un conjunto de síndromes, más que una condición única, con la característica de que estos síndromes compartirían gran parte de su sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

Alison Mcinnes, L. (2002). Una revisión de la genética del autismo. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 22(84), 13-24. <https://doi.org/10.4321/s0211-57352002000400002>

Alonso-Gonzalez, A., Rodriguez-Fontenla, C., & Carracedo, A. (2018). De novo mutations (DNMs) in autism Spectrum Disorder (ASD): Pathway and network analysis. *Frontiers in Genetics*, 9, 406. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00406>

Álvarez, I., & Camacho-Arroyo, I. (2010). Bases genéticas del autismo. *Acta pediátrica de México*, 31(1), 22-28. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640321006>

Arberas, C., & Ruggieri, V. (2019). Autismo: Aspectos genéticos y biológicos. *Medicina*, 79(1), 16-21. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000200005&lang=es

Arteaga, A., Vélez, E., Cornejo, W., Solarte, R., Lobo, A., Jaramillo, V., & Otero, J. (2021). Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in patients with diagnosis of idiopathic autism spectrum disorder in Medellín. *International Journal of Psychological Research*, 14(1), 115-120. <https://doi.org/10.21500/20112084.5335>

Cala Hernández, O., Licourt Otero, D., & Cabrera Rodríguez, N. (2015). Autismo: un acercamiento hacia el diagnóstico y la genética. *Revista de ciencias médicas de Pinar del Río*, 19(1), 157-178. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942015000100019&script=sci_arttext&tlng=en

Choi, J., Ababon, M. R., Soliman, M., Lin, Y., Brzustowicz, L. M., Matteson, P. G., & Millonig, J. H. (2014). Autism associated gene, engrailed2, and flanking gene levels are altered in post-mortem cerebellum. *PloS One*, 9(2), e87208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087208>

DeLorey, T. M. (2005). GABRB3 gene deficient mice: a potential model of autism spectrum disorder. *International Review of Neurobiology*, 71, 359-382. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(05\)71015-1](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(05)71015-1)

Frazier, T. W., Thompson, L., Youngstrom, E. A., Law, P., Hardan, A. Y., Eng, C., & Morris, N. (2014). A twin study of heritable and shared environmental contributions to autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(8), 2013-2025. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2081-2>

Grove, J., Ripke, S., Als, T.D., Mattheisen, M., *et al.* Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019 Mar;51(3):431-444. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0344-8>

Holt, R., Barnby, G., Maestrini, E., Bacchelli, E., Brocklebank, D., Sousa, I., Mulder, E. J., Kantojärvi, K., Järvelä, I., Klauck, S. M., Poustka, F., Bailey, A. J., & Monaco, A. P. (2010). Linkage and candidate gene studies of autism spectrum disorders in European populations. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 18(9), 1013-1019. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.69>

International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC). (2001). Further characterization of the autism susceptibility locus AUTS1 on chromosome 7q. *Human Molecular Genetics*, 10(9), 973-982. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.9.973>

Khatri, N., & Man, H.-Y. (2019). The autism and Angelman syndrome protein Ube3A/E6AP: The gene, E3 ligase ubiquitination targets and neurobiological functions. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 109. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00109>

LaSalle, J. M., & Yasui, D. H. (2009). Evolving role of MeCP2 in Rett syndrome and autism. *Epigenomics*, 1(1), 119-130. <https://doi.org/10.2217/epi.09.13>

Muñoz-Yunta, J. A., Palau-Baduell, M., Salvadó-Salvadó, B., Valls-Santassusana, A., Rosendo-Moreno, N., Clofent-Torrentó, M., & Manchado, F. (2008). Autism, epilepsy and genetics. *Revista de neurologia*, 46 Suppl 1, S71-7. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18302128/>

Oviedo, N., Manuel-Apolinar, L., de la Chesnaye, E., & Guerra-Araiza, C. (2015). Aspectos genéticos y neuroendocrinos en el trastorno del espectro autista. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 72(1), 5-14. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.01.010>

Pallarés, J. A., Gabau, E., & Guitart, M. (2005). El autismo sindrómico:: II. Síndromes de base genética asociados a autismo. *Revista de neurologia*, 40(1), 151. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4683728>

Pensado-López, A., Veiga-Rúa, S., Carracedo, Á., Allegue, C., & Sánchez, L. (2020). Experimental models to study autism Spectrum Disorders: hiPSCs, rodents and zebrafish. *Genes*, 11(11), 1376. <https://doi.org/10.3390/genes11111376>

Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 311(17), 1770-1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>

Shahraki, F., & Hassani-Abharian; Md-Phd, P. (s. f.). *Evaluation the effectiveness of the cognitive rehabilitation therapy model for improvement executive functions in high-functions autistic children, by using neuroimaging, neuropsychological and molecular genetics technique.* <https://doi.org/10.3306/AJHS.2022.37.02.146>

Silva López, A. *TEA: Jornada para orientadores.* (6 de Julio 2018).

Silva López, A. *Conociendo el autismo: Jornada facultad de psicología*. (2 de Julio 2019).

Solís-Añez, E., Delgado-Luengo, W., & Hernández, M. L. (2007). Autismo, cromosoma 15 y la hipótesis de disfunción GABAérgica: Revisión. *Investigacion clinica*, 48(4), 529-541. Recuperado en 22 de septiembre de 2022 de, http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332007000400012&lang=es

Tischfield, M. A., Bosley, T. M., Salih, M. A. M., Alorainy, I. A., Sener, E. C., Nester, M. J., Oystreck, D. T., Chan, W.-M., Andrews, C., Erickson, R. P., & Engle, E. C. (2005). Homozygous HOXA1 mutations disrupt human brainstem, inner ear, cardiovascular and cognitive development. *Nature Genetics*, 37(10), 1035-1037. <https://doi.org/10.1038/ng1636>

Veltman, M. W. M., Craig, E. E., & Bolton, P. F. (2005). Autism spectrum disorders in Prader-Willi and Angelman syndromes: a systematic review. *Psychiatric Genetics*, 15(4), 243-254. <https://doi.org/10.1097/00041444-200512000-00006>

Vorsanova, S. G., Voinova, V. Y., Yurov, I. Y., Kurinnaya, O. S., Demidova, I. A., & Yurov, Y. B. (2010). Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 40(7), 745-756. <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9321-5>

Wigdor, E., Weiner, D., Grove, J., Fu, J., Thompson, W., Carey, C., Baya, N., van der Merwe, C., Mortensen, P. B., Daly, M., Talkowski, M., Sanders, S., Bishop, S., Børglum, A., & Robinson, E. (2021). The female protective effect against autism spectrum disorder. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 51(6), e13-e14. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.035>

Zhang, Q. (2017). *The role of vocal learning in language. Evolution and development*. Universitat de Barcelona.