

Biomarcadores genéticos y metabólicos en los trastornos del espectro autista.

Genetic and metabolic biomarkers in autism spectrum disorders.

Daniel Quintana Hernández.¹

Resumen

Introducción: Los trastornos del espectro autista son desórdenes complejos y heterogéneos, causados por la interacción entre la vulnerabilidad genética y los factores medioambientales. En la actualidad constituye un reto para la ciencia identificar las bases subyacentes de estos trastornos, para mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento. **Objetivo:** Realizar una actualización sobre el potencial de los biomarcadores genéticos y metabólicos en el diagnóstico de pacientes con trastornos del espectro autista. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en PubMed/MEDLINE de publicaciones de los últimos cinco años, utilizándose solamente aquellas con texto completo e información novedosa sobre el tema. **Resultados:** Las investigaciones biomédicas han descifrado un número de biomarcadores genéticos y metabólicos, que incluyen epigenéticos, de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, sin lograr identificar alguno con efecto mayor al que se le pueda atribuir por sí solo el diagnóstico de trastornos del espectro autista. **Conclusiones:** En la actualidad, la mayoría de los biomarcadores, no son suficientemente eficaces para realizar el diagnóstico de los trastornos del espectro autista.

Palabras clave: Trastornos del espectro autista, biomarcadores, genética, metabólico, epigenética, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial

Abstract

Introduction: Autism spectrum disorders are complex and heterogeneous, and are caused by an interaction between genetic predisposition and environmental factors. Nowadays, the identification of the underlying bases of these disorders poses a challenge for science, in order to improve its diagnosis and treatment. **Objective:** To provide an update on the potential of genetic and metabolic biomarkers in the diagnosis of patients with autism spectrum disorders. **Methods:** A search in PubMed / MEDLINE publications of the last five years was performed, only those articles with new information on the subject, which full text was available, were included. **Results:** Biomedical research has uncovered several genetic and metabolic biomarkers, including epigenetic, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, however, the diagnosis these disorders cannot be attributed to any specific marker. **Conclusions:** Currently there is not enough evidence to support the use of effective biomarkers for the diagnosis of autism spectrum disorders.

Keywords: Autism spectrum disorders, biomarkers, genetics, metabolic, epigenetics, oxidative stress, mitochondrial dysfunction

¹ Especialista de II Grado en Genética Clínica y I Grado en Medicina General Integral. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Asistente. Investigador agregado. Centro Provincial de Genética Médica. Mayabeque, Cuba. Email: daniel.quintana@infomed.sld.cu.

Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son alteraciones o retrasos en el desarrollo del sistema nervioso central, que se manifiestan por disfunciones cerebrales que afectan la capacidad para el aprendizaje y la competencia social, entre otras aptitudes, impidiendo el desarrollo normal del niño y adolescente. Dentro de este término aparecen explícitamente los trastornos del espectro autista (TEA).¹

Varios desórdenes del neurodesarrollo, tales como la esquizofrenia, los trastornos por déficit de atención e hiperactividad y los TEA están dados por una compleja base genética y epigenética; pero en su diagnóstico, hasta el momento, ha resultado insuficiente la utilización de biomarcadores de este tipo.² En este sentido, se entiende por biomarcadores a aquellas características medibles, que se evalúan objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica.³

Entre las características básicas de los TND se encuentran la ausencia de biomarcadores para definir el diagnóstico y pronóstico, la presencia de síntomas comunes o similares entre ellos, la frecuente comorbilidad y la compleja limitación entre el trastorno y la normalidad.⁴

Una meta importante para la ciencia, continúa siendo la identificación de los procesos genéticos y epigenéticos anormales que subyacen detrás de los fenotipos de los desórdenes neuropsiquiátricos tales como los TEA. Esto podría permitir a los individuos afectados ser caracterizados y agrupados en subconjuntos con ciertos perfiles de biomarcadores, que responderían más favorablemente a tratamientos específicos. También tendría el potencial de elucidar procesos fisiológicos anormales que llevan al TEA, permitiendo diagnósticos más precoces y terapias más efectivas.²

En este artículo, se realiza una actualización sobre los biomarcadores que van marcando la ruta en la identificación de procesos genéticos, epigenéticos y metabólicos en el estudio de los TEA.

Método

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE con los siguientes términos y frases (combinando dos) y se utilizó el operador booleano "AND": autism spectrum disorders, genetics biomarkers, epigenetics, metabolic biomarkers. Se establecieron los siguientes límites: only ítems with links to free full text, humans, meta-analysis, practice guideline, review, English, Spanish, published in the last 5 years.

En algunas oportunidades se incluyeron referencias bibliográficas con información vigente y de impor-

tancia 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.

Biomarcadores genéticos

Múltiples estudios apoyan el componente genético en la susceptibilidad a los TEA, reportándose tasas de concordancia muy altas en gemelos monocigóticos (92%) a diferencia de los gemelos dicigóticos (10%), con un riesgo de recurrencia en hermanos estimado en 22. Estos trastornos muestran una alta heredabilidad y son clínica y genéticamente muy heterogéneos, lo que ha impedido la identificación de factores de susceptibilidad genéticos comunes. En estudios de ligamiento, de asociación de genes candidatos y citogenéticos se han implicado alrededor de 500 *loci* susceptibles para los TEA. Las variantes genéticas comunes replicadas, que incrementan el riesgo para los TEA, también son comunes a desórdenes hereditarios conocidos tales como el síndrome Frágil X (OMIM: 300624), el Complejo Esclerosis Tuberosa (OMIM: 191100) y las rasopatías que implican fenotipos descritos en los TEA.⁵⁻⁷

Las últimas tres décadas han estado marcadas por el empleo de cariotipos de alta resolución, estudios de deleciones subteloméricas o el cribado de trastornos mendelianos. Sin embargo, el microarreglo cromosómico (CMA, por sus siglas del inglés) se ha postulado recientemente como una técnica genética de primera línea para estos trastornos.^{8,9} Los CMA implican el análisis del número de copias genómicas, que incluyen, la hibridación comparativa genómica (*array-CGH*) y el microarreglo por polimorfismos de simple nucleótido (SNPs). Los CMA aportan una rentabilidad del 15-30% en el diagnóstico etiológico de los TEA, y llega a ser superior cuando se presentan otros hallazgos como microcefalia, epilepsia, anomalías congénitas o rasgos dismórficos.⁹ En contrapartida, los CMA no detectan reordenamientos equilibrados o mosaicismos de bajo nivel, si bien estas anomalías justifican menos del 1% de los TND.⁸

Este rédito baja considerablemente con el empleo de otras técnicas como el cariotipo convencional, que no supera el 3%. Indudablemente, el cariotipo o los estudios específicos de trastornos mendelianos deben prevalecer ante la sospecha de síndromes tipificables. El cariotipo debe plantearse ante la sospecha de síndrome Down o un perfil clínico compatible con

monosomías o trisomías completas, especialmente si se sospechan aneuploidías sexuales (síndrome Turner, XYY, XXY...); debe descartarse el síndrome Frágil X en todo varón con discapacidad intelectual o TEA, o al menos en aquellos con fenotipo característico, historia de TND ligados al X, o antecedentes familiares de insuficiencia ovárica prematura, ataxia o temblores.^{9,10}

Del mismo modo, deben contemplarse los estudios mutacionales en los genes *MECP2* (OMIM: 300005) y *P TEN* (OMIM: 601728); el primero, al menos en niñas (no exclusivo) con discapacidad intelectual o TEA y microcefalia, y el segundo, especialmente ante la presencia de macrocefalia (> 2,5 desviaciones estándares).⁹

Debe igualmente señalarse la reciente aparición de las técnicas de secuenciación masiva de nueva generación (entre ellas, la secuenciación exómica), que probablemente podrán resolver o aclarar el origen genético en casos donde los estudios previamente señalados han resultado ser normales.¹¹ Aunque se muestra como una técnica enormemente prometedora, con reportes estadísticos superiores a los datos señalados, tampoco está exenta de desventajas por aspectos como son: elevada tasa de falsos positivos, identificación de nuevas variantes difíciles de interpretar, ausencia de protocolos, etc.

Investigaciones recientes han demostrado que existen mecanismos epigenéticos que pueden afectar la expresión de la información genómica que poseen los individuos afectados por TEA. Por ejemplo, *Hallmayer* afirma que el ambiente ejerce un importante papel en la etiología de este trastorno reportando una heredabilidad del 38% entre gemelos y un componente medioambiental del 58%.¹²

Otro elemento importante que se ha establecido en los estudios sobre el tema, es que entre el 90 y el 95% de los casos con TEA no tiene causa específica (idiopático o primario). Incluso la literatura plantea que el riesgo de desarrollar TEA en estos casos se debe a variaciones que poseen muchos genes, pero ninguno de ellos se ha definido como responsable de los TEA.¹³

Los GWAS han identificado en varios estudios, variaciones *de novo* con fuertes criterios de asociación a los TEA, entre ellas: las deleciones del gen *NRXN1* (OMIM: 600565), las duplicaciones de la región 7q11.23 y 15q11-13, las deleciones y duplicaciones de la región 16p11.2. Otros estudios han encontrado raras mutaciones en genes funcionales tales como el *NRXN1*, *SHANK3* (OMIM: 606230) y *SHANK2* (OMIM: 603290), todos codificadores de proteínas que participan en la sinapsis neuronal y que han sido a su vez reportados en estudios de otros desórdenes

genéticos.¹⁴

La secuenciación del exoma también ha aportado elementos para identificar los principales genes asociados a la génesis de este trastorno, entre ellos se encuentran los genes *SCN2A* (OMIM: 182390), *CHD8* (OMIM: 610528), *DYRK1A* (OMIM: 600855), *GRIN2B* (OMIM: 138252) y *KATNAL2* (OMIM: 614697).¹⁵

De forma particular se han estudiado genes reconocidos en enfermedades genéticas como el síndrome Frágil X, el Complejo Esclerosis Tuberosa, la Neurofibromatosis tipo I (OMIM: 161200) y el Síndrome Rett (OMIM: 312750), los que pueden ir orientando el camino a recorrer en los TEA. Esta estrategia se sustenta en la hipótesis de que los TEA son el resultado de variaciones en muchos genes que convergen en un fenotipo similar. Un primer ejemplo de aplicación de esta estrategia para individuos con TEA primario fue el gen *CNTN4* (OMIM: 607280) y su asociación con las dificultades de la interacción social y discapacidad intelectual en un síndrome con deleciones recurrentes. Otro ejemplo se obtuvo con el gen *CNTNAP2* (OMIM: 604569), donde confluyen trastornos del lenguaje, alteraciones de la conectividad funcional, mutismos selectivos y ansiedad. Alteraciones en este gen han sido asociadas a individuos con TEA en genealogías consanguíneas.^{13,14}

Un estudio publicado por *Wang et al* (2009), donde se realizó un análisis genético en más de 10 000 individuos con TEA y sus familiares, todos de origen europeo, se identificaron variantes comunes en la región 5p14.1, que estadísticamente aportó asociación significativa con este trastorno. La contribución de la región cromosómica 5p14 a la adherencia y conectividad celular apoyan que esta asociación guarde relación con la susceptibilidad a los TEA.¹⁵

En varios estudios GWAS^{2,15} cuatro genes han sido asociados con los TEA. Estos genes son: *CDH9* (OMIM: 609974), *CDH10* (OMIM: 604555), *SEMA5A* (OMIM: 609297) y el receptor *TAS2R1* (OMIM: 604796), todos localizados en el cromosoma 5p14 y funcionalmente relacionados con la regulación del crecimiento axonal y adherencia celular, lo que sugiere que estos genes están vinculados a la disregulación de la conexión sináptica que constituye un rasgo importante en los TEA.^{15,16}

Entre los polimorfismos comunes asociados con el riesgo de padecer TEA se encuentran las variantes del gen *MTHFR* (OMIM: 607093). El polimorfismo *MTHFR677C>T* produce disminución de la enzima normal en un 35%. La variante alélica *MTHFR677T* se ha correlacionado con un riesgo incrementado para los TEA en 2,79 veces, sin embargo, ese mismo

estudio reportó que las variantes alélicas MTRR 66A y SHMT 1420T tienen función protectora.¹⁷

El MTHFR también tiene una fuerte interacción con la absorción del ácido fólico materno antes y durante el embarazo, que ha sido asociado con el riesgo de estos individuos para desarrollar los TEA. En los niños con alto riesgo para desarrollar este trastorno cuyas madres portan la variante alélica MTHFR 677 TT y usaron vitaminas prenatales tuvieron menos diagnóstico de TEA que los niños cuyas madres con ese alelo no usaron las vitaminas prenatales.¹⁸

Otros investigadores del tema, han señalado variaciones en el número de copias (siglas en inglés: CNVs) en varias regiones que se han asociado con genes candidatos para los TEA, entre ellos se identificaron cuatro deleciones grandes a nivel de 2q22.1, 3p26.3, 4q12 y 14q23. Dentro de ellos el gen NLGN4 ha sido identificado en numerosos estudios de susceptibilidad.^{19,20}

Los CNVs *de novo* se han encontrado entre el 5 y 10% de los casos investigados. En la actualidad se estudian los CNVs *de novo* en multigenes como indicativos de riesgo de los TEA. Otro hallazgo interesante es que son más frecuentes los CNVs *de novo* que provienen del padre, en lo que parece jugar un papel importante la edad paterna en relación a la proporción de mutaciones.²¹

Epigenética

La considerable diferencia de severidad en los síntomas entre gemelos monocigóticos con TEA sugiere un importante papel para los factores epigenéticos.²²

La epigenética se define como la ciencia encargada de estudiar las alteraciones en la expresión de genes que surgen durante el desarrollo y la proliferación celular, por medio de procesos que no cambian la secuencia de bases nitrogenadas en el material genético, pero que modulan la expresión génica a través de modificaciones específicas relacionadas con la remodelación de la cromatina, mediada por modificaciones químicas de las histonas y del ADN. Estos cambios en el ADN pueden ser estables y pasar a través de divisiones mitóticas y meióticas de las células, es decir, pueden heredarse.²²⁻²⁵

Las investigaciones han demostrado que los mecanismos epigenéticos proporcionan una protección adicional a la del control transcripcional que regula la expresión de los genes. Estos mecanismos son componentes esenciales en el desarrollo y funcionamiento normal de las células. De igual manera que las modificaciones en la secuencia del ADN, las anomalías epigenéticas pueden ocasionar diversos padecimientos, entre ellos trastornos reconocidos del neurodesarrollo como los TEA. Conocer y entender

estos mecanismos epigenéticos, da la posibilidad de crear nuevas terapias, así como introducir nuevas estrategias de diagnóstico.²⁵

Los procesos de interacción gen – ambiente se expresan a nivel de procesos metabólicos como el estrés oxidativo, el funcionamiento mitocondrial, la metilación, la función inmune y la inflamación. Los factores medioambientales que pueden influir incluyen subproductos maternos, del sistema inmunológico, tóxicos, la dieta, entre otros. En esta sección se repasará sobre las influencias epigenéticas asociadas los TEA.²

Las evidencias acumuladas en múltiples investigaciones, informan que los grados de severidad del fenotipo de individuos con TEA pueden relacionarse, en primer lugar con los cambios estructurales de la cromatina de las neuronas de la corteza prefrontal,²² y en segundo lugar con las diferencias de la metilación del ADN a nivel de la corteza frontal que ocurre en diferentes *loci* donde se incluyen los genes: AFF2 (OMIM: 300806), AUTS2 (OMIM: 607270), GABRB3 (OMIM: 137192), NLGN3 (OMIM: 300336), NRXN1, SLC6A4 (OMIM: 182138), UBE3A (OMIM: 601623), OXTR (OMIM: 167055) y el gen MECP2.^{22,26,27}

Biomarcadores metabólicos

Como se ha definido anteriormente, no existen hasta la actualidad biomarcadores que mantengan una alta eficacia para identificar todos los individuos con TEA. Sin embargo, al explorar las diferentes vías metabólicas se apuntan irregularidades en este sentido. Así tenemos niños con este trastorno que tienen diferentes patologías metabólicas relacionadas con SNPs, deficiencias nutricionales y exposiciones tóxicas. Ejemplo de estos desordenes se incluyen la fenilcetonuria, los trastornos metabólicos de las purinas, el déficit de biotinidasa, el déficit de folato cerebral, el déficit de creatina cerebral y el exceso de ácido propiónico (producido por *Clostridium*).²

Recientemente, se publicó una revisión que abordaba las alteraciones fisiológicas asociadas a los TEA,²⁸ donde los autores identificaron cuatro mecanismos implicados en la génesis de este desorden:

- 1) inmunológicos / inflamatorios,
- 2) estrés oxidativo,
- 3) tóxicos medioambientales,
- 4) alteraciones mitocondriales.

Además, se apunta que se continúan desarrollando estudios sobre la acumulación de lípidos, integridad del sistema gastrointestinal, activación microglial y el microbioma. Todos ellos pueden contribuir a generar biomarcadores asociados a los TEA.^{29,30}

Los cuatro mecanismos anteriormente descritos

pueden interrelacionarse, por ejemplo, la disfunción mitocondrial, los factores de riesgo medioambientales, los desbalances metabólicos y la susceptibilidad genética conllevan al estrés oxidativo, el que a su vez desencadena mecanismos inflamatorios, de daño a las membranas celulares, fenómenos de autoinmunidad, daños en la metilación, muerte celular y déficit neurológico. El cerebro es muy vulnerable al estrés oxidativo, particularmente en los niños durante etapas tempranas del desarrollo. Una vez que los eventos medioambientales y los desequilibrios metabólicos afectan el estrés oxidativo y la metilación se afecta la expresión de los genes.²

Otro hallazgo reportado ha sido niveles alterados de sustancias en los fluidos corporales de individuos autistas en comparación con los controles, ejemplo: en suero, sangre total y líquido cefalorraquídeo.³¹ Estos resultados se explican por dos mecanismos:

1) un desorden del sistema nervioso central que puede detectarse periféricamente, ejemplo: serotonina y sus metabolitos,³² niveles bajos de ácido gamma-aminobutírico (GABA) en plaquetas,³³ niveles bajos de oxitocina (relacionados con los desórdenes de la interacción social y déficit comunicativos descritos en individuos con TEA),³⁴ niveles bajos de vitamina D,^{35,36} o

2) una alteración sistémica que tiene repercusión cerebral.³⁷

La serotonina en el cerebro promueve la conducta prosocial y la valoración correcta de señales emocionales y sociales,³⁸ a la vez que participa en diferentes procesos inmunológicos.³⁹

La vitamina D tiene varias funciones que incluyen la regulación de la síntesis de serotonina, reduce los anticuerpos maternos que atacan el cerebro fetal, modula la síntesis de oxitocina, interviene en la reparación del ADN, tiene acción antiinflamatoria, actividad autoinmune, regula el incremento de células T, es un protector mitocondrial que estimula la actividad antioxidante.⁴⁰

Marcadores de estrés oxidativo

El estrés oxidativo puede detectarse por el estudio del estado antioxidante, enzimas antioxidantes, peroxidación lipídica y oxidación del ADN/Proteínas. La medición del estado antioxidante incluye la cuantificación del glutatión (reducido, oxidado y la relación entre ambos). El glutatión es el antioxidante primario en la protección contra el estrés oxidativo,

la neuroinflamación y el daño mitocondrial, el cual es un regulador de la destoxicación y modulador de precursores de la glicación.²

Los marcadores anteriores pueden estar alterados en niños con TEA, permitiendo establecer subgrupos de individuos afectados que presentan diferentes alteraciones del estado redox.⁴¹ En muchos pacientes la relación glutatión reducido / glutatión oxidado está disminuida, indicando que existe un pobre estado oxidativo.⁴³ Un metaanálisis reciente que incluyó 29 investigaciones sobre el tema informa que en los casos con TEA están disminuidos los niveles del glutatión reducido, de la glutatión peroxidasa, la metionina y la cisteína, e incrementados los de glutatión oxidado.⁴²

La enzima glutatión peroxidasa se ha utilizado como un marcador y por lo general se encuentra disminuido en estos pacientes. Con relación a la superóxido dismutasa (SOD) existen resultados en ambos sentidos, en ocasiones se eleva y en otros disminuye.²

Otros marcadores relacionados con el glutatión incluyen el α -hidroxibutirato, el piroglutamato y el sulfato, los que pueden ser evaluados en estudios de ácidos orgánicos.

La peroxidación lipídica se refiere a la degradación oxidativa a nivel de las membranas celulares. Hay una correlación significativa entre la severidad de los TEA y los productos urinarios de la peroxidación lipídica, los que aparecen aumentados en los pacientes que padecen dicho desorden.²

El isoprostano plasmático F2t (F2-IsoPs) es un indicador sensible en los trastornos redox y es considerado por algunos como la prueba de oro para establecer el estrés oxidativo. Estos compuestos aumentan en pacientes con TEA y son aún más altos cuando se acompañan de trastornos gastrointestinales. Los F2-IsoPs también pueden medirse en la orina.⁴⁴

La disminución de los niveles de antioxidantes como las proteínas séricas, transferrina y ceruplasmina, se han correlacionado con la regresión del lenguaje que se describe en pacientes con TEA.⁴⁵

La 3 – clorotirosina plasmática (3CT) constituye una medida para las especies reactivas de nitrógeno la que se encuentra aumentados en pacientes autistas con trastornos mitocondriales, sin embargo cuando los TEA no se asocian a trastornos mitocondriales la 3CT se mantiene dentro de límites normales. La actividad de la mieloperoxidasa es un biomarcador establecido en la respuesta inflamatoria crónica.⁴¹

La 3-nitrosotirosina (3NT) plasmática mide la actividad inmune crónica y es un biomarcador de daño oxidativo a proteínas y de muerte neuronal. Esta medida ha sido correlacionada con la función cognoscitiva, el desarrollo y la conducta en pacientes autistas con trastornos mitocondriales.⁴¹

Marcadores de disfunción mitocondrial

La disfunción mitocondrial está marcada por la alteración en la producción de energía. Algunos casos con TEA han sido asociados con trastornos mitocondriales de diferente severidad.²⁸ Se considera que el trastorno mitocondrial es un evento precoz en la neurodegeneración,⁴⁶ pero aún no se han establecido biomarcadores seguros para identificar todos los casos con trastornos mitocondriales.²

La disfunción mitocondrial puede ser una consecuencia de muchos factores que incluyen la disreactividad inmunitaria, alteraciones en la señalización del calcio (Ca²⁺), el incremento del óxido nítrico y el peroxinitrito, la malnutrición, la deficiencia de hierro y vitamina B6, elevación del ácido nítrico, estrés oxidativo, exposición a tóxicos ambientales tales como metales pesados, policlorobifenilos (PCBs), pesticidas, contaminantes orgánicos persistentes (POPs) y radiación de radiofrecuencias. Otras fuentes de disfunción mitocondrial incluyen la medicamentación tales como el ácido valproico, que inhibe la fosforilación oxidativa y los neurolépticos.²

Los marcadores de la disfunción mitocondrial incluyen el lactato, piruvato y la relación lactato/piruvato, la carnitina (libre y total), los aminoácidos plasmáticos, ubiquinona, amoniaco, AST (aspartato aminotransferasa), ALT (alanina aminotransferasa) y la creatina quinasa (CK).²⁸

Metilación

Con el proceso de la metilación muchos genes sufren cambios epigenéticos como se explicó anteriormente, provocando el encendido y apagado de estos. Esta transferencia ocurre cuando la S – adenosilmetionina (SAM) dona un grupo metilo y se transforma en S – adenosilhomocisteína (SAH). La SAH puede ser transferida a homocisteína o ser remetilada a metionina o puede seguir la ruta de la sulfuración

para formar cisteína, que da lugar al glutatión.²

Cuando se incrementa el estrés oxidativo, la SAH sigue la ruta de la sulfuración y da lugar al glutatión, se produce menos metionina y disminuye la capacidad de metilación.

Un marcador de los trastornos de la metilación en pacientes con TEA es la disminución de la relación SAM/SAH.⁴²

La cisteína es un aminoácido azufrado que interviene en la producción del glutatión, el cual está significativamente disminuido, mientras que por lo general la homocisteína aumenta. El sulfato plasmático también tiende a estar disminuido en estos pacientes lo que genera alteración en la destoxicación.⁴²

En el proceso de metilación se ha identificado que los folatos y la vitamina B12 juegan un papel importante, por lo que se plantea que los SNPs del gen MTHFR pueden interferir en la normalidad del proceso.⁴²

En la tabla 1 se presentan los biomarcadores más potenciales en el estudio de los TEA.

La existencia de biomarcadores biológicos en psiquiatría permitiría por tanto estratificar mejor a los pacientes a nivel diagnóstico y terapéutico. Ello supondría ventajas evidentes para los pacientes, por ejemplo, evitaría que la elección terapéutica a la hora de pautar un fármaco fuera una cuestión de ensayo y error, y ayudaría también por otro lado a disminuir el riesgo de efectos no deseados de los fármacos pautados.⁴⁷

La estrategia que siguen en la actualidad la mayoría de los investigadores del tema es realizar abordajes multifactoriales combinando diferentes técnicas (neuroimagen, pruebas neuroendocrinas, genéticas, electrofisiológicas, neuroquímicas, etc.),⁴⁸ así como el hacer más partícipes, teniendo en cuenta su percepción, a pacientes, servicio de usuarios y familiares.⁴⁷

Conclusiones

Los avances científicos, tecnológicos y bioinformáticos que se viven en la contemporaneidad no han sido suficientes para delimitar y determinar de forma eficaz biomarcadores biológicos útiles para el diagnóstico oportuno de individuos con trastornos psiquiátricos como los TEA.

Tabla 1. Principales biomarcadores estudiados en los trastornos del espectro autista (TEA)

Genéticos	Metabólicos	Estrés oxidativo	Disfunción mitocondrial	Metilación
Cromosómicos	GABA en plaquetas (↓)	Relación Glutación	Lactato (↑)	Relación SAM /
Duplicación 7q11.23	Anticuerpo Factor	reducido / oxidado (↓)	Piruvato (↑)	SAH (↓)
Duplicación 15q11-13	neurotrófico derivado	Metionina (↓)	Relación lactato / piruvato	Homocisteína (↑)
Duplicación y	del cerebro (BDNF) (↑)	Cisteína (↓)	(↑)	Cisteína (↓)
delección 16p11.2	Oxitocina (↓)	Estudios de ácidos	Carnitina (libre y total) (↓)	
2q22.1	Serotonina (↓)	orgánicos:	Alanina (↑)	
3p26.3		Alfa-droxibutirato (↓)	Ubiquinona (↓)	
4p12		Piroglutamato (↓)	Amonio (↑)	
5p14.1		Sulfato (↓)	AST (↑)	
14q23		Isoprostano F2t	ALT (↑)	
		plasmático (↑)	CK sérica (↑)	
		Transferrina (↓)		
Moleculares		Ceruloplasmina (↓)		
Delección gen NRXN1		3CT plasmática		
Delección gen CNTN4		(↑ <i>si disfunción</i>		
Gen SHANK3		<i>mitocondrial</i>)		
Gen SHANK2		3NT plasmática (↑)		
Gen SCN2A				
Gen CHD8				
Gen CDH9				
Gen CDH10				
Gen DYRK1A				
Gen GRIN2B				
Gen KATNAL2				
CNTNAP2				
Gen SEMA5A				
Gen TAS2R1				
Gen NLGN4				
Variante alélica				
MTHFR 677>T				

Referencias bibliográficas

1. Fernández Jaén A, Cigudosa JC, Fernández Mayoralas DM, Suela J, Fernández Perrone AL, Calleja Pérez B, et al. Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2014; 58 (Supl 1): S65-70.
2. Goldani AA, Downs SR, Widjaja F, Lawton B, Hendren RL. Biomarkers in Autism. *Front Psychiatry.* 2014; 5:100.
3. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:89–95.
4. Insel T. Director's Blog: A New Approach to Clinical Trials [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2014/a-new-approach-to-clinical-trials.shtml>
5. Hagerman R, Hendren R. *Treatments for Neurodevelopmental Disorders: Targeting Neurobiological Mechanisms.* New York, NY: Oxford University Press; 2014.
6. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011;1380:42.
7. Stessman HA, Bernier R, Eichler EE. A genotype-first approach to defining the subtypes of a complex disease. *Cell.* 2014; 156(5):872.
8. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 749-64.
9. Schaefer GB, Mendelsohn NJ; Professional Practice and Guidelines Committee. Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. *Genet Med.* 2013;15:399-407
10. Lubs HA, Stevenson RE, Schwartz CE. Fragile X and X-linked intellectual disability: four decades of discovery. *Am J Hum Genet.* 2012;90:579-90.

11. Ostrer H. Changing the game with whole exome sequencing. *Clin Genet.* 2011;80:101-3.
12. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:1095.
13. El-Fishawy P, State MW. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am.* 2010; 33:83.
14. State MW, Levitt P. The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nat Neurosci.* 2011;14:1499.
15. Wang K, Zhang HT, Ma DQ, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature.* 2009;459:528.
16. Lee TL, Raygada MJ, Rennert OM. Integrative gene network analysis provides novel regulatory relationships, genetic contributions and susceptible targets in autism spectrum disorders. *Gene.* 2012;496:88.
17. Sener EF, Oztop DB, Ozkul Y. MTHFR Gene C677T Polymorphism in Autism Spectrum Disorders. *Genet Res Int.* 2014; 2014: 698574
18. Schmidt RJ, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, Schmidt LC, Tancredi DJ, et al. Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology.* 2011;22:476.
19. Liu Y, Du Y, Liu W, Yang C, Wang H, Gong X. Lack of association between NLGN3, NLGN4, SHANK2 and SHANK3 gene variants and autism spectrum disorder in a Chinese population. *PLoS One.* 2013;8:e56639..
20. Volaki K, Pampanos A, Kitsiou-Tzeli S, Vrettou C, Oikonomakis V, Sofocleous C, et al. Mutation screening in the Greek population and evaluation of NLGN3 and NLGN4X genes causal factors for autism. *Psychiatr Genet.* 2013; 23:198.
21. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. *Nature.* 2012; 485:237.
22. Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, Price TS, Jeffries AR, Schalkwyk LC, et al. Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol Psychiatry.* 2014;19:495.
23. Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci.* 2010; 13:1338.
24. Peaston A, Whitelaw E. Epigenetics and phenotypic variation in mammals. *Mammalian Genome.* 2006 [citado 14 7 2015]; 17(5):365–374.
25. Rodenhiser D, Mann M. Epigenetic and human disease: translating basic biology into clinical applications. *CMAJ.* 2006; 74(3):341–348.
26. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med.* 2009;7:62.
27. Na ES, Monteggia LM. The role of MeCP2 in CNS development and function. *Horm Behav.* 2011; 59(3):364–368.
28. Rossignol DA, Frye RE. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2012; 17:290.
29. El-Ansary A, Al-Ayadhi L. Lipid mediators in plasma of autism spectrum disorders. *Lipids Health Dis.* 2012;11:160.
30. Woods AG, Sokolowska I, Taurines R, Gerlach M, Dudley E, Thome J, et al. Potential biomarkers in psychiatry: focus on the cholesterol system. *J Cell Mol Med.* 2012; 16:1184.
31. Ratajczak HV. Theoretical aspects of autism: biomarkers – a review. *J Immunotoxicol.* 2011;8:80.
32. Seneff S, Lauritzen A, Davidson RM, Lentz-Marino L. Is encephalopathy a mechanism to renew sulfate in autism? *Entropy.* 2013; 15:372.
33. Baribeau DA, Anagnostou E. Social communication is an emerging target for pharmacotherapy in autism spectrum disorder – a review of the literature on potential agents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23:20.
34. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry.* 1998; 43:270.
35. Mostafa GA, Al-Ayadhi LY. Reduced serum concentrations of 25-hydroxy vitamin D in children with autism: relation to autoimmunity. *J Neuroinflammation.* 2012;9:201.
36. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D hormone regulates serotonin synthesis. Part 1: relevance for autism. *FASEB J.* 2014;28(6):2398.
37. Venkataraman A, Duncan JS, Yang J, Pelphrey K. An unbiased Bayesian approach to functional connectomics implicates social-communication networks in autism. *Neuroimage Clin.* 2015; 8:356–366.
38. Challis C, Berton O. Top-down control of serotonin systems by the prefrontal cortex: a path towards restored socioemotional function in depression. *ACS Chem Neurosci.* 2015; 6(7): 1040–1054.
39. Nyffeler J, Walitza S, Bobrowski E, Gundelfinger R, Grünblatt E. Association study in siblings and case-controls of serotonin- and oxytocin-related genes with high functioning autism. *J Mol Psychiatry.* 2014;2(1): 1.

40. Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 [citado 24 7 2015];437:7.
41. Frye RE, Delatorre R, Taylor H, Slattery J, Melnyk S, Chowdhury N, et al. Redox metabolism abnormalities in autistic children associated with mitochondrial disease. *Transl Psychiatry.* 2013;3:e273.
42. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:2128.
43. James SJ, Cutler P, Melnyk S, Jernigan S, Janak L, Gaylor DW, et al. Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1611–7.
44. Gorrindo P, Lane CJ, Lee EB, McLaughlin B, Levitt P. Enrichment of elevated plasma F2t-isoprostane levels in individuals with autism who are stratified by presence of gastrointestinal dysfunction. *PLoS One.* 2013;8:e68444.
45. Chauhan A, Chauhan V. Oxidative stress in autism. *Pathophysiology.* 2006;13:171–81.
46. Fernández-Checa JC, Fernández A, Morales A, Mari M, Garcia-Ruiz C, Colell A. Oxidative stress and altered mitochondrial function in neurodegenerative diseases: lessons from mouse models. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010;9:439-54.
47. Rose, D. Walke, J. Beddoes, D. Farrow, L. Stratified medicine in psychiatry: what service users, carers and the public think. *Ment Health Today.* 2014;24-7.
48. Duval, F. Mokrani, MC. Crocq, MA. What future for neuroendocrinology in psychiatry? *Psycho –neuroendocrinology.* 2013;38(8):1213-9.