



REVISIÓN

Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones

Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations

Marcela Legüe^a✉

^a Unidad de Neurología Infantil, Hospital Exequiel Gonzalez Cortés. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 28 04 2022.

Aceptado: 05 07 2022.

Key words:

Epigenetic; Phenotypic Plasticity; Critical Period, Psychological, Neurodevelopment.

Palabras clave:

Epigenética; Neurodesarrollo; Plasticidad Fenotípica; Desarrollo Cerebral; Período Crítico.

RESUMEN

El desarrollo cerebral es un proceso altamente regulado y dinámico. Requiere la expresión de distintos genes que interactúan de forma coordinada y sinérgica. Esta necesidad de precisión lo convierte en un período altamente sensible a factores ambientales tanto protectores como nocivos. A lo largo de todo el desarrollo cerebral, diversos mecanismos epigenéticos integran la información de la secuencia genética con señales externas o ambientales, forjando diferentes fenotipos en el neurodesarrollo, determinando consecuencias en la vida adulta e incluso efectos persistentes a lo largo de las generaciones. En esta revisión de la literatura examinamos conceptos en relación a epigenética, plasticidad fenotípica y control de expresión génica, y actualizamos la evidencia sobre los principales mecanismos epigenéticos involucrados en cada etapa del desarrollo cerebral, así como la consecuencia de sus alteraciones tanto monogénicas como mediadas por factores ambientales.

ABSTRACT

Brain development is a highly regulated and dynamic process. It requires the expression of different genes that act coordinately and synergistically. This accuracy requirement turns it into a highly susceptible period for harmful and protective environmental factors. Throughout all brain development, diverse epigenetic mechanisms integrate the information of the genetic sequence with external or environmental signals, shaping diverse neurodevelopmental phenotypes, determining adult life consequences and even persistent transgenerational effects. In this literature review, we examine concepts related to epigenetics, phenotypic plasticity and regulation of gene expression, update the information about the main epigenetic mechanisms relevant for each step of neurodevelopment, and check evidence regarding their monogenic and environmentally mediated perturbations.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: info@neuroinfantil.org

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.07.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

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

En el transcurso del desarrollo cerebral humano, desde el periodo embrionario y fetal hasta la maduración postnatal, distintos genes se expresan coordinadamente e interactúan entre sí, influenciados por factores ambientales¹⁻³. Los mecanismos epigenéticos son claves para la regulación dinámica del desarrollo cerebral y para actuar como moduladores de las señales ambientales en la génesis de un fenotipo de neurodesarrollo⁴. Los factores ambientales protectores y nocivos pueden actuar en cualquier momento de la vida, pero son críticos en el periodo periconcepcional, etapa prenatal y postnatal temprana⁵. En estas etapas vulnerables, cambios en la programación epigenética pueden tener una repercusión que trasciende a la vida adulta e incluso impactar a la descendencia de modo transgeneracional⁶.

El primer objetivo de este trabajo es examinar conceptualmente nociones de epigenética, plasticidad fenotípica y control de expresión génica. Se destacan entre estos los principales mecanismos epigenéticos de relevancia clínica, tales como metilación del DNA, modificación de histonas y reorganización de la cromatina. En segunda instancia, se hace una revisión descriptiva de la literatura en relación a la participación de los distintos mecanismos epigenéticos en cada etapa del desarrollo cerebral normal, y se discute el efecto de las alteraciones monogénicas de reguladores epigenéticos y de determinados factores ambientales en el neurodesarrollo.

¿QUÉ ES Y QUÉ NO ES LA EPIGENÉTICA?

Existen una multitud de definiciones para el término, y este se ha usado con muchas acepciones distintas⁷. En este artículo nos referimos al concepto de epigenética como los cambios a largo plazo en el potencial transcripcional o expresión génica, heredables mitótica o meióticamente, y no acompañados de cambios en la secuencia del DNA⁸. En sus orígenes, el término “epigénesis” –acuñado por William Harvey en 1650– hacía alusión al desarrollo como un proceso de gradual complejización desde una célula (huevo) hasta la formación de un organismo⁹. Esta idea iba en oposición al concepto de preformismo predominante en la época, que proponía que en un embrión las partes adultas estaban formadas desde su origen “a

menor escala”. El término “epigenética” fue trasladado a la biología moderna por Conrad Waddington en 1942, entendido como una red de procesos del desarrollo, concatenada entre el genotipo y el fenotipo, de tal forma que un disturbio en una etapa temprana puede llevar a alteraciones de largo alcance en diferentes órganos y tejidos¹⁰. En ese entonces, el concepto de epigenética aludía a la ontogenia, y no se conocía su correlato molecular. Actualmente, se ha ampliado a otros procesos tales como la “reprogramación epigenética” y la “herencia epigenética transgeneracional”. La reprogramación epigenética es un cambio persistente en una función celular en respuesta a un estímulo ambiental temprano. Cuando el estímulo desaparece, la respuesta celular puede ser perpetuada a pesar de ya no ser funcional, dando origen a patologías en la vida adulta, lo que se conoce como “orígenes tempranos de la salud y enfermedad” o DOHaD (sigla en inglés de *Developmental Origins of Health and Disease*)¹¹. La “herencia epigenética transgeneracional”, es un tipo de herencia no genética por la cual la memoria de un evento ambiental se mantiene en ausencia del estímulo gatillante a lo largo de las generaciones^{12,13}.

LA PLASTICIDAD FENOTÍPICA, O CÓMO CAMBIAMOS EN RESPUESTA A LA INTERACCIÓN ENTRE GENÉTICA Y AMBIENTE

La plasticidad fenotípica es la capacidad de un organismo de cambiar adaptativamente su fenotipo en respuesta a variaciones del ambiente¹⁴. De este modo, con un mismo genotipo se pueden originar diversos fenotipos dependiendo de las condiciones¹⁵. Algunos ejemplos son las características discordantes entre gemelos monocigóticos¹⁶, las diferencias en respuesta al estrés y conducta maternal de miembros de una misma camada según el cuidado recibido¹⁷, o la drástica diferencia entre una abeja reina y una obrera, dependiendo del tipo de alimentación durante su desarrollo temprano¹⁸.

La plasticidad fenotípica deriva de una interacción compleja entre genes y ambiente, que es dinámica en el tiempo, y abarca diversos factores y mecanismos interdependientes¹⁹. Su base molecular es el cambio en múltiples funciones celulares, determinado por diferencias en la expresión génica^{20,21}.

La expresión génica, o qué palabras de nuestro diccionario genético utilizamos en cada momento

La expresión génica, es el proceso por el cual secuencias específicas de DNA (genes) son transcritas a productos funcionales, como proteínas o RNAs²². Los genes codificantes, que se transcriben a RNA mensajero (*mRNA*) y posteriormente se traducen en una proteína, son una pequeña proporción del total, entre 1 a 2%²³. Los no codificantes son la gran mayoría, y se transcriben en tipos de RNA con funciones regulatorias, tales como micro-RNAs (*miRNAs*), RNA pequeños nucleares (*snRNA*), RNA pequeños nucleolares (*snoRNAs*), RNA que interactúan con proteínas Piwi (*piRNAs*) y muchos otros.

Interesantemente, gran parte de las diferencias fenotípicas entre los individuos se deben a variaciones de nucleótidos únicos (*Single Nucleotide Polymorphisms* o SNPs) en zonas no codificantes, principalmente intrónicas e intergénicas, y sólo un pequeño porcentaje (12%) a variaciones en zonas codificantes²⁴.

Aproximadamente tres cuartos de nuestro genoma (compuesto de cerca de 3.200 millones de nucleótidos) tiene el potencial para transcribir²⁵, y en un momento dado, cerca de 20% de los genes codificantes se transcriben simultáneamente. La regulación precisa entre los genes expresados, los no expresados y las regiones permanentemente silenciadas requieren de una serie de mecanismos de control. La regulación se produce tanto a nivel transcripcional (a qué ritmo el DNA de un gen es transcrito a RNA), como post-transcripcional (cómo se modifica la cantidad y estructura del RNA disponible para su función codificante o regulatoria). Para los genes codificantes, se agrega un mecanismo regulatorio traduccional (paso de RNA mensajero a proteínas) y post-traduccional (modificación química de una proteína).

Ejemplos de reguladores transcripcionales relevantes para el neurodesarrollo son los factores de transcripción; y de mecanismos post-transcripcionales: el *splicing* alternativo, las modificaciones químicas en el RNA y los cambios en su degradación²⁶. La maquinaria epigenética actúa especialmente modificando la transcripción, en estrecha relación con los distintos niveles de control mencionados.

LA MAQUINARIA EPIGENÉTICA, EL LÁPIZ CON QUE LA CÉLULA ESCRIBE SU DIARIO

Cuando un mecanismo de control génico permite mantener patrones de expresión estables que son transmitidos desde las células progenitoras a su linaje, es considerado epigenético. Los principales mecanismos epigenéticos son la modificación directa del DNA, algunas modificaciones y variaciones de histonas, los cambios en la estructura tridimensional de la cromatina (constituida por DNA genómico y proteínas asociadas) y modificaciones mediadas por RNA. Dada la definición anterior, algunas modificaciones de histonas, como acetilaciones transitorias, en estricto rigor no califican como epigenéticas.

Nos referiremos a ellos en general, con énfasis en sus particularidades en el cerebro.

1. Modificación directa del DNA por metilación. La metilación consiste en la adición de un grupo metilo a una citosina del DNA, mediado por enzimas metiltransferasas. La metilación puede ser de dos tipos: 5-metilcitosina (*mC*) y 5-hidroximetilcitosina (*hmC*). Ambas ocurren principalmente en sitios con dinucleótidos CpG, pero también existe en sitios no-CpG (*mCH*). Las islas CpG son frecuentes en la región promotora de un gen, que al ser metilada reprime su expresión. El cerebro es distinto a los otros órganos respecto a

el sitio y tipo de metilación, ya que presenta más abundancia de *hmC* y de *mCH* que cualquier otro órgano, lo que tiene un rol en el desarrollo, aprendizaje y memoria²⁷⁻²⁹. En cerebros de niños con autismo, se ha encontrado aún mayor proporción de *mCH*³⁰. La correcta metilación es necesaria para el *imprinting* genómico, y su alteración lleva a distintos trastornos del neurodesarrollo, tales como el síndrome de Angelman y Prader Willi. Por otro lado, existen proteínas que se unen específicamente al DNA metilado. Por ejemplo, la unión de MeCP2 a *loci* con citosina metilada es clave en la regulación de la expresión génica neuronal, y su alteración produce el síndrome de Rett³¹.

2. Modificación de histonas. Las histonas son proteínas de carga positiva que se atraen al esqueleto de DNA cargado negativamente. En el nucleosoma se organizan como dos dímeros de histonas tipo H2A y H2B y un tetrámero H3-H4. La incorporación de variantes de histonas tiene una especificidad temporal, que permite cambios en la arquitectura de la cromatina a lo largo del desarrollo. Por otro lado, las histonas pueden sufrir de diversas modificaciones post-traduccionales, tales como metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, crotonilación y glicosilación. Se sabe que estas modificaciones directa o indirectamente afectan el neurodesarrollo³². Por ejemplo, un tipo de metilación de la H3 (H3K9me3), es una marca represiva que al ser revertida aumenta la formación de espinas dendríticas y mejora la memoria en modelos animales³³. Por otro lado, alteraciones en las enzimas encargadas de mantener la metilación de H3K9, tales como SETDB1 y SETD2, se han relacionado con esquizofrenia, autismo y otros trastornos del neurodesarrollo³⁴.

Estructura tridimensional y accesibilidad de la cromatina. La cromatina existe en dos estados, eucromatina (accesible y transcripcionalmente activa) y heterocromatina (compacta y sin transcripción). Su configuración está influida por la modificación covalente de histonas y por la unión de complejos remodeladores, tales como SWI/SNF, NuRD, CHD, que inducen un cambio de la posición de los nucleosomas³⁵. Su alteración se traduce en diversas alteraciones del desarrollo cerebral tales como anencefalia, microcefalia, encefalopatía epiléptica y autismo³⁶.

3. Regulación mediada por RNAs. Algunos tipos de RNAs tienen funciones epigenéticas directas o actúan estrechamente ligados a otros reguladores epigenéticos. Un grupo de RNA nucleares, en íntima relación con la cromatina, forman a su alrededor "nubes de RNA". Sus funciones incluyen la activación y silenciamiento génico, y modular la organización del genoma³⁷. Por otro lado, la regulación ejercida por micro-RNAs es muy importante y se ha llamado epi-micro-RNAs a aquellos que están directamente asociados con la maquinaria epigenética. Su desregulación se ha implicado en trastornos del espectro autista³⁸. Otro ejemplo son los piRNAs, relativamente abundantes en línea germinal y cerebro, que participan en la herencia epigenética transgeneracional en modelos animales³⁹.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS DURANTE EL DESARROLLO CEREBRAL

El desarrollo cerebral embrionario y fetal es un proceso coordinado que se inicia desde una célula pluripotencial hasta la diferenciación y especificidad regional de distintos tipos de células neuronales y gliales. Este proceso requiere rápidas modificaciones transcripcionales, por lo que es clave en esta etapa la indemnidad de los genes que codifican reguladores epigenéticos. Asimismo, la dinámica y complejidad del proceso lo convierte en un período crítico o altamente sensible a factores ambientales. Existe un correlato entre cada una de las etapas neurodesarrollo cerebral con el rol de diferentes mediadores epigenéticos involucrados. Esta homeostasis etapa-específica determina el fenotipo durante la ontogenia y su disregulación conlleva las posibles repercusiones clínicas⁴⁰.

Neurogénesis. En esta etapa embrionaria, las células progenitoras neurales células neurales post-mitóticas se dividen y proliferan simétricamente⁴⁰. En este proceso juega un rol fundamental el complejo de remodelación de cromatina BAF (factor dependiente de ATP asociado a BRG1/BRM). Este complejo tiene distintas subunidades cuya combinación es diferente en cada etapa de la neurogénesis. Específicamente, la proliferación es regulada positivamente por BRG, BAF53A, BAF45A, entre otros⁴¹. Su rol es crítico en el desarrollo neural y su alteración se ha asociado al síndrome de Coffin-Siris, síndrome de Nicolaides-Baraitser, síndrome de Kleefstra, trastorno de espectro autista no sindrómico y esquizofrenia. Por otro lado, algunos miembros del complejo NuRD, involucrado en la remodelación de los nucleosomas, son cruciales para distintas etapas de la corticogénesis⁴². Especialmente la proteína de unión a DNA con cromodominio helicasa CHD4 promueve la proliferación de los precursores neurales. La pérdida de función en CHD4 se asocia a retraso del desarrollo psicomotor, trastornos de lenguaje y discapacidad intelectual variable, descrito en el síndrome de Sifrim-Hitz-Weiss⁴³. Por último, las variantes de histonas H2A.Z y H3.3 tienen funciones especializadas en la regulación del linaje neural durante el periodo embrionario³².

Migración neuronal. Otros componentes del complejo BAF, específicamente BCL11, son cruciales en regular la migración radial de los progenitores neurales⁴⁴. Por otro lado, CHD3, parte del complejo NuRD, tiene un rol en facilitar la migración neuronal⁴⁵.

Diferenciación neuronal: Los niveles de metilación de los precursores neurales, determinados por la expresión de enzimas metiltransferasas, principalmente DNMT3A, permiten diferenciar las futuras neuronas y oligodendrocitos, del linaje de los astrocitos, en el cual esta enzima no se expresa⁴⁶. En esta etapa siguen siendo actores reguladores relevantes las proteínas del complejo BAF. Por otro lado, EZH2, que cataliza la metilación de la histona H3 (H3K-

27me3), promueve la astrogénesis y su alteración se encuentra asociada al síndrome de Weaver⁴⁷.

Sinaptogénesis y apoptosis. Ambos procesos ocurren casi en simultáneo y coordinadamente. La sinaptogénesis se inicia durante el periodo embrionario, con la conexión de las neuronas dada la extensión axonal y el desarrollo de espinas dendríticas. La apoptosis o muerte celular programada refina la morfología y los circuitos cerebrales. Esta etapa es regulada negativamente por CHD8, una proteína de unión a DNA con cromodominio helicasa, cuya disfunción se asocia a sobrecrecimiento con discapacidad intelectual y autismo. Durante esta etapa se mantiene también el efecto inhibitorio de HDAC4⁴⁸. Luego, la estabilización y plasticidad sináptica es un proceso que persiste a lo largo de toda la vida. Para la plasticidad sináptica, es fundamental la desacetilación de histonas llevada a cabo por la enzima HDAC4. Su función es requerida para la memoria y aprendizaje dependientes y para la plasticidad sináptica a largo plazo⁴⁹, actividades dependientes de la información y aportes ambientales. La pérdida de su función es la causa del síndrome de discapacidad intelectual y braquidactilia (BMRS), y la pérdida de su homeostasis se ha visto implicada en autismo y depresión⁵⁰.

Mielinización. Los oligodendrocitos son responsables de la formación de mielina en el sistema nervioso central y las células de Schwann en el periférico. La correcta función de las histonas deacetilasas (HDACs) es necesaria para la determinación del linaje de los oligodendrocitos en el cerebro en desarrollo⁵¹.

ALTERACIONES MONOGÉNICAS DE LA MAQUINARIA EPIGENÉTICA

La regulación epigenética es central para la adecuada ontogénesis del neurodesarrollo y para muchas funciones cerebrales. Por ende, si una variante genética patogénica (mutación) impide la correcta función de un mediador epigenético, es esperable que repercuta en el neurodesarrollo. Esto se ha confirmado con el progresivo descubrimiento de etiologías genéticas de trastornos de espectro autista y otras alteraciones neuropsiquiátricas. Los genes descubiertos caen principalmente dentro de dos grandes categorías funcionales: regulación epigenética y sinaptogénesis^{52,53}. Los cuadros más frecuentes de genes reguladores epigenéticos asociados a trastorno del neurodesarrollo se exponen en la (Tabla 1). Se profundizará en las causas genéticas en nuestra siguiente edición neurodesarrollo parte II⁵⁴.

Por otro lado, un gen puede perder su función por una epimutación, que implica el anormal silenciamiento de un gen normalmente activo, o activación de un gen normalmente silente. Las epimutaciones son marcas estables mediadas habitualmente por metilación, heredables pero potencialmente reversibles⁵⁵. Por ejemplo, el gen *SHANK3*, relevante para la sinaptogénesis, está

epimutado en cerebros de individuos con autismo⁵⁶. Asimismo, en individuos con autismo es más frecuente un polimorfismo del gen *RELN* con más repeticiones GGC, lo que induce su metilación y por consiguiente, menor expresión⁵⁷. El síndrome de X frágil es otro

cuadro neurológico cuya clínica está dada por la pérdida de función del gen *FMR1*, debido a metilación y silenciamiento de las expansiones de triplete CGG⁵⁸.

Tabla 1. Principales alteraciones monogénicas de reguladores epigenéticos con efectos en el neurodesarrollo

MECANISMO EPIGENÉTICO	GEN	SÍNDROME	FENOTIPOS
Metilación DNA			
Mantenimiento de la metilación	DNMT1	-	Neuropatía sensorial, ataxia, pérdida auditiva progresiva, narcolepsia, disfunción sudomotora, trastorno neurocognitivo.
Establecimiento de metilación (de novo)	DNMT3A	Tatton-Browne Rahman	Pérdida de función sobrecrecimiento/talla alta, macrocefalia, DI, dismorfias faciales (cara redonda, cejas gruesas, bajas y horizontales, fisuras palpebrales estrechas, incisivos centrales prominentes), hipermovilidad articular, hipotonía, escoliosis, crisis epilépticas.
		-	Ganancia de función: microcefalia, talla baja, paragangliomas múltiples, carcinoma papilar de tiroides.
Establecimiento de metilación (de novo)	DNMT3B	ICF	Dismorfias faciales, RDSM y DI. Infecciones recurrentes.
Regulación de la metilación	ZBTB24	ICF	Dismorfias faciales. RDSM y DI. Infecciones recurrentes.
Modificación de Histonas			
Metilación y acetilación de H4K5, H4K8, H4K12, H4K16	KMT2A	Wiedemann-Steiner	Dismorfias faciales. RDSM y DI. Hipotonía, trastornos del lenguaje, comportamiento agresivo, trastornos del espectro autista, trastornos del sueño, crisis.
Metilación de H3K4	KMT2D	Kabuki tipo 1	Dismorfias faciales típicas, anomalías esqueléticas menores, pulpejo prominente, retraso crecimiento, DI leve a moderada. Defectos congénitos de otros sistemas. Susceptibilidad a infecciones. Crisis ocasional.
Metilación	KMT2C	Kleefstra tipo 2	RDSM/DI.
Metilación de H3K4	KDM1A	-	RDSM, fisura palatina, dismorfias faciales.
Desmetilación de H3K27	KDM6A	Kabuki tipo 2	Dismorfias faciales típicas, anomalías esqueléticas menores, pulpejo prominente, retraso crecimiento, RDSM/ DI leve a moderada. Defectos congénitos de otros sistemas. Susceptibilidad a infecciones. Ocasional Crisis.
Metilación de H3K36	NSD1	Sotos	Sobrecrecimiento, talla alta, microcefalia, trastorno del neurodesarrollo
Metilación de H3K36	NSD2	Wolf-Hirschhorn	Dismorfias características, microcefalia, retraso del crecimiento, RDSM/DI, hipotonía, defectos cardíacos congénitos, crisis epilépticas.
Metilación de H3K9	EHMT1	Kleefstra	RDSM/DI moderada a severa, braqui-microcefalia, dismorfias, facies tosca, obesidad. Hipotonía. Comportamiento autista. Defectos cardíacos, trastorno del sueño, automutilación.
Metilación de H3K27	EZH2	Weaver	Sobrecrecimiento, RDSM y desempeño intelectual variable. dismorfias faciales y extremidades, dificultades en coordinación, hipotonía, llanto ronco.



MECANISMO EPIGENÉTICO	GEN	SÍNDROME	FENOTIPOS
Desmetilación	KDM5C	DI ligada a X, tipo Claes-Jensen	RDSM/DI.
Desmetilación	PHF8	DI ligada a X, tipo Siderius	RDSM/DI.
Acetilación de H2AK5	CBP	Rubinstein Taybi tipo 1	Retraso del crecimiento, RDSM/DI, pulgares anchos, facies característica, microcefalia.
Acetilación	p300	Rubinstein Taybi tipo 2	Microcefalia, pre-eclampsia materna, retraso crecimiento leve, DI leve a moderada.
Acetilación de H3K9	KAT6A	KAT6A	RDSM/DI. Retraso del lenguaje severo, dispraxia oromotora. Hipotonía, microcefalia, dismorfias craneofaciales, defectos cardíacos, estrabismo, trastorno del sueño. Retraso en la mielinización.
Acetilación	KAT6B	Genito patelar/Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson	RDSM/DI, hipotonía, anomalías genitales, hipoplasia patelar, defectos cardíacos, anomalías dentales, hipoacusia, anomalías tiroideas.
Desacetilación	HDAC4	Braquidactilia - DI	RDSM/DI, braquidactilia.
Ubiquitinación	HUWE1	DI ligada a X tipo Turner	RDSM/DI.
Regulador de desacetilasas	ANKRD11	KGB	RDSM/DI, dismorfias faciales, anomalías esqueléticas, macrodontia, braquicefalia.
Organización / Remodelación de la Cromatina			
Unión a DNA	SETDB1		Autismo
Unión a DNA metilado	SETD2		RDSM/DI, espectro autista, epilepsia, macrocefalia, talla baja.
Unión a DNA metilado	SETD5		DI, dismorfias.
Unión a DNA metilado	MBD5	MAND	Trastorno de espectro autista, DI leve a moderada, trastorno del lenguaje, hipotonía, crisis epilépticas. Dificultades de alimentación, constipación.
Unión a DNA metilado	MBD6		Autismo
Unión a DNA metilado	MECP2	Rett	RDSM/DI, alteración de la marcha, pérdida de habilidad manual y de lenguaje, estereotipias línea media
Unión a DNA	AHDC1	Xia-Gibbs	RDSM/DI, retraso del lenguaje, hipotonía. Apnea obstructiva.
Remodelación de nucleosomas	SMARCB1	Coffin-Siris	RDSM/DI, dismorfias faciales y extremidades.
Remodelación de nucleosomas	SMARCA4	Coffin-Siris	RDSM/DI, dismorfias faciales y extremidades.
Remodelación de nucleosomas	ARID1B	Coffin-Siris tipo 1	
Remodelación de nucleosomas	ARID1A	Coffin-Siris tipo 2	RDSM/DI, dismorfias faciales y extremidades.
Remodelación de nucleosomas	SMARCA2	Nicolaidis-Baraitser	RDSM/DI, pelo ralo, microcefalia, dismorfias faciales, talla baja, articulaciones prominentes, braquidactilia, epilepsia.
Remodelación de nucleosomas	SMARCC1		Autismo
Remodelación de nucleosomas	SMARCC2		Autismo

MECANISMO EPIGENÉTICO	GEN	SÍNDROME	FENOTIPOS
Helicasa	CHD4	Sifrim-Hitz-Weiss	RDSM / DI
Helicasa	CHD7	CHARGE/Kallman	CHARGE coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso crecimiento, anomalías genitales. Kallman hipogonadismo hipogonadotrópico.
Helicasa	CHD8		Autismo
Remodelación cromatina	ATRX	Alfa-talasemia ligada a X	alfa-talasemia, DI, microcefalia.
RNAs			
Regulación post-transcripcional	FMR6	Expresión disminuida en síndrome X frágil	RDSM/DI, dismorfias características
Red regulatoria circRNA	circARID1A	Autismo	Autismo
Remodelación de cromatina mediada por RNA	MSNP1AS	Sobreexpresada en cerebro con autismo	Autismo
Mecanismo convergente, plasticidad fenotípica	RPS10P2-AS1	Autismo	Autismo

Abreviaturas: RDSM: retraso del desarrollo psicomotor; Síndrome ICF: síndrome de inmunodeficiencia, inestabilidad de la región centromérica y anomalías; DI: Discapacidad intelectual.

FACTORES AMBIENTALES CON REPERCUSIÓN EN EL NEURODESARROLLO MEDIADOS EPIGENÉTICAMENTE

Existe abundante literatura que asocia eventos ambientales con diversos pronósticos de neurodesarrollo. Sin embargo, no siempre es posible considerarlo epigenético. Para que lo sea, se deben cumplir las siguientes fases: 1) una señal *epigeneradora*; 2) una marca epigenética *iniciadora*; y 3) una marca epigenética de *mantención*⁸. La señal epigeneradora es un estímulo específico, ambiental o intrínseco del organismo. Es una señal transitoria que, sobre cierto umbral de intensidad o tiempo, culmina en el reclutamiento de un iniciador epigenético. Este fenómeno se denomina "*priming*", e indica un cambio molecular en una posición precisa de la cromatina. Se extingue si no tiene un refuerzo, a menos que se active un mecanismo de mantención, que persistirá independiente del estímulo que la gatilló. Las marcas de mantención no tienen especificidad propia, por lo que los genes que afectan dependen de la marca iniciadora. Los mecanismos por los que se mantiene una marca epigenética ya fueron mencionados (metilación de DNA e histonas, organización de la cromatina y RNAs). Por otro lado, elementos ambientales pueden causar cambios fenotípicos por mecanismos no epigenéticos. Por ejemplo, los genotóxicos actúan directamente dañando el DNA, y otros tóxicos interfieren con procesos enzimáticos. A continuación revisamos evidencia críticamente seleccionada que vincula epigenéticamente estímulos ambientales y neurodesarrollo. Dado que existe cierta especificidad temporal para cada tipo de disruptor epigenético, se analizan según el período de exposición.

Marcas epigenéticas durante la etapa periconcepcional y gametogénesis

Los factores nutricionales son muy relevantes en esta etapa. Por

ejemplo, tras un período de hambruna excepcional, al final de la segunda guerra mundial en los Países Bajos (1944-1945), se registraron consecuencias neuropsiquiátricas y metabólicas en los descendientes, con diferente impacto según el sexo y la etapa de desarrollo durante la exposición. En particular, la hambruna periconcepcional, se vio asociada a mayor riesgo de defectos del tubo neural en hombres, y mayor riesgo de esquizofrenia en ambos sexos^{59,60}. En consonancia, se ha demostrado que el mayor consumo de ácido fólico en esta etapa es protector y se ha asociado a menor riesgo de autismo⁶¹. En otro ámbito, el uso amplio de tecnologías de fertilización asistida, ha suscitado preocupación respecto a posibles repercusiones en el neurodesarrollo mediadas epigenéticamente. Los hallazgos no son consistentes. Withelaw encontró que el uso de ICSI (inyección intracitoplasmática de espermios) se asocia a mayor metilación del alelo paterno de *SNRPN* un gen imprinado, metilado maternalmente. Este gen está en la región crítica de Prader-Willi y Angelman, y está implicado en autismo⁶². Además, encontró mayor metilación del alelo paterno de *L1NE-1*, gen relacionado con la estabilidad cromosómica y relevante, entre otras funciones, para la variación cerebral interindividual. Por otro lado, Ducreux demostró abundantes zonas diferencialmente metiladas (*DMRs*) en todo el genoma, pero en genes sin asociación causal directa a trastornos de neurodesarrollo⁶³.

Marcas epigenéticas en etapa embrionaria y fetal. Es un período altamente vulnerable para el neurodesarrollo. La placenta es clave para modular el impacto de factores protectores y noxas ambientales en el ambiente intrauterino. Los mecanismos epigenéticos actúan en distintos puntos de este "eje cerebro - placenta"⁶⁴. Los factores con efecto intrauterino más evidente son la nutrición,

el estrés, condiciones inmunológicas maternas, consumo de tabaco y otros químicos. La obesidad, se ha asociado a mayor riesgo de autismo y de déficit atencional, lo que pudiese deberse a otras variables confundentes como aumento de mediadores inflamatorios, nivel socioeconómico u otros patrones de estilo de vida. Un meta-análisis reciente indica que la glicemia no es un factor independiente⁶⁵. En relación a nutrientes específicos, en el segundo trimestre del embarazo el mayor consumo de colina (abundante en huevos y lácteos) se asocia a mejor rendimiento en test de memoria visual de los niños a los 7 años⁶⁶. Respecto al stress prenatal, en modelos murinos se ha demostrado que induce hipermetilación del promotor de *GAD1* (necesaria para producir GABA) y de *RELN* en corteza frontal (necesaria para la correcta migración neuronal y plasticidad sináptica) induciendo conducta similar a esquizofrenia⁶⁷. En humanos, el estrés es complejo y tiene determinantes sociales, económicos, familiares. Considerando estos factores, la evidencia sobre un efecto epigenético en la descendencia es cada vez mayor⁶⁸. Más específicamente, marcas epigenéticas en placenta, tal como metilación de genes con actividad DNAsa, tienen relación con diferencias en el cociente intelectual y la responsividad social en prematuros⁶⁹. En conclusión, estos estudios resaltan la importancia de este periodo vulnerable para el neurodesarrollo, y abren nuevas oportunidades de intervención.

Marcas epigenéticas adquiridas post-natalmente. Durante toda la vida diversos factores ambientales pueden tener repercusión en funciones cerebrales, sin embargo, las edades tempranas son críticas para generar una reprogramación epigenética con repercusión en el neurodesarrollo. La demostración en ratones de que el cuidado materno afectaba la futura respuesta al stress y propia conducta materna, marcó un hito en esta área¹⁷. Factores nutricionales, hormonales, inmunológicos, infecciones virales, estrés temprano, y disruptores endocrinos como metales pesados, pesticidas, bisfenol A (BPA), solventes y material particulado contaminante son potenciales epigene-

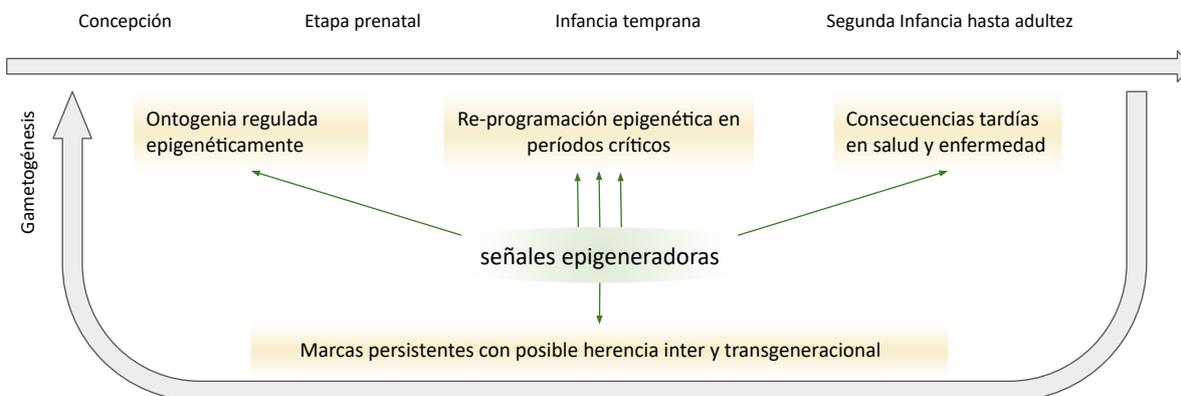
radores⁷⁰. Numerosos de estos factores aumentan el riesgo de trastornos de espectro autista⁷¹. Distintos efectos adversos que confluyen en lo que denominamos estrés temprano, activan el eje hipófisis-hipotálamo-adrenal, mediante redes neurales específicas. Esto se asocia a modificaciones epigenéticas en vías corticoidales, que inducen modificaciones cognitivas y emocionales a largo plazo⁷².

Un grupo particularmente vulnerable son los recién nacidos de pretérmino (RNPT). En RNPT expuestos a procedimientos dolorosos, aumenta de metilación de *SLC6A4*, lo que se ha correlacionado con emocionalidad negativa y problemas conductuales a los 7 años de edad. Aquellos que han recibido estímulo sensorial y socioemocional materno presentan mejor neurodesarrollo⁷³. Concordantemente, otros estudios indican que el cuidado materno es un relevante modulador de los efectos adversos tempranos⁷⁴.

En otro estudio, Dufault identificó por medio de una metodología epidemiológica, que el consumo de jarabe de maíz alto en fructosa (JMAF) es determinante en el incremento de las tasas de autismo en EE.UU. Los factores epigenéticos específicos no están identificados en este caso⁷⁵. Otro ejemplo es el consumo de vitamina C en mujeres adultas, que disminuye la metilación de los genes *MTHFR* y *DNMT1*, y protege de noxas como la exposición a tabaco⁷⁶. Estos estudios dan cuenta de que los factores epigenéticos siguen siendo relevantes más tardíamente.

Herencia epigenética transgeneracional. Algunas marcas epigenéticas pueden ser mantenidas por medio de la meiosis a lo largo de subsecuentes generaciones. Existe numerosa evidencia en modelos animales, sin embargo, el estudio en humanos está limitado por razones metodológicas. Por ejemplo, en ratones, la exposición materna a PM2.5 puede tener efectos detrimentales en el neurodesarrollo por múltiples generaciones. Asimismo, la exposición paterna a metilfenidato en peces cambia la conducta

Figura 1. Visión general de la relevancia de los mecanismos epigenéticos en distintos procesos del desarrollo



de la progenie a lo largo de las generaciones. El abuso de sustancias genera cambios en la ingesta de drogas, respuesta al estrés y señalización dopaminérgica en la descendencia, putativamente mediado por mecanismos epigenéticos⁷⁷.

DESAFÍOS Y PROYECCIONES

La evidencia epidemiológica de la importancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo es amplia, y nuestro desafío actual es integrar información desde distintos niveles aplicando la inteligencia artificial y el análisis multi-ómico, dilucidar nuevas vías y asociaciones epigenéticas, y buscar nuevos blancos terapéuticos de trastornos del neurodesarrollo.

Los avances metodológicos nos proveen de métodos cada vez más precisos. Actualmente podemos determinar tipos de metilación, posición de los nucleosomas, accesibilidad de la cromatina y vías moleculares de transcripción. Además, podemos discriminar patrones de expresión célula-específicos, gracias a la secuenciación de célula única. Se han generado modelos que permiten acercar-

nos más a la fisiología humana, tales como células pluripotentes inducidas (*iPSCs*) y organoides cerebrales.

Por otro lado, la determinación de marcadores epigenéticos en forma no invasiva, tales como el estudio de metilación obtenido en saliva, hace cada vez más disponible para efectos de investigación y eventualmente uso clínico.

CONCLUSIONES

Los mecanismos epigenéticos son claves en la regulación del desarrollo cerebral, coordinando y regulando la expresión dinámica de factores genéticos y ambientales que interactúan durante este proceso. La importancia de identificar estos factores epigenéticos tiene implicancia en la mejor comprensión del neurodesarrollo, en los cuidados clave en cada período y el origen temprano de muchas patologías. La profundización del conocimiento sobre cada vía epigenética nos permitirá en algunos casos diseñar intervenciones preventivas y protectoras, e incluso revertir marcas vinculadas a noxas tempranas.

Declaración de conflicto de interés

La autora declara no tener conflicto de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhang YE, Landback P, Vrbancin MD, Long M. Accelerated recruitment of new brain development genes into the human genome. *PLoS Biol.* 2011;9(10):e1001179. doi: 10.1371/journal.pbio.1001179.
- Dixon-Salazar TJ, Gleason JG. Genetic regulation of human brain development: lessons from Mendelian diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1214:156-167. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05819.x.
- Colantuoni C, Lipska BK, Ye T, Hyde TM, Tao R, Leek JT, et al. Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature.* 2011;478(7370):519-523. doi: 10.1038/nature10524.
- Reichard J, Zimmer-Bensch G. The Epigenome in Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2021;15:776809. doi: 10.3389/fnins.2021.776809.
- Nelson CA 3rd, Gabard-Durnam LJ. Early Adversity and Critical Periods: Neurodevelopmental Consequences of Violating the Expectable Environment. *Trends Neurosci.* 2020;43(3):133-143. doi: 10.1016/j.tins.2020.01.002.
- Horsthemke B. A critical view on transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Nat Commun.* 2018;9(1):2973. doi: 10.1038/s41467-018-05445-5.
- Stotz K, Griffiths P. Epigenetics: ambiguities and implications. *Hist Philos Life Sci.* 2016;38(4):22. doi: 10.1007/s40656-016-0121-2.
- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev.* 2009;23(7):781-783. doi: 10.1101/gad.1787609.
- Casetta E. Preformation vs. Epigenesis: Inspiration and Haunting Within and Outside Contemporary Philosophy of Biology. *Riv. Estet.* 2020;119-138. doi:10.4000/estetica.7088.
- Waddington CH. The epigenotype. 1942. *Int J Epidemiol.* 2012;41(1):10-13. doi: 10.1093/ije/dyr184.
- Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412-417. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
- ablonka E, Raz G. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q Rev Biol.* 2009;84(2):131-176. doi: 10.1086/598822.
- Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic transgenerational actions of environmental factors in disease etiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(4):214-222. doi: 10.1016/j.tem.2009.12.007.
- Sommer RJ. Phenotypic Plasticity: From Theory and Genetics to Current and Future Challenges. *Genetics.* 2020;215(1):1-13. doi: 10.1534/genetics.120.303163.
- DeWitt TJ, Scheiner SM. *Phenotypic Plasticity: Functional and Conceptual Approaches*, Oxford University Press, 2004.
- Matt S, Roth E, Roth T. Role of epigenetics in the brain. En: *Epigenetics in Psychiatry.* 2021. Elsevier. pp. 85-109. doi:10.1016/C2020-0-00389-0.
- Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 1999;286(5442):1155-1158. doi: 10.1126/science.286.5442.1155.
- Duncan EJ, Cunningham CB, Dearden PK. Phenotypic Plasticity: What Has DNA Methylation Got to Do with It? *Insects.* 2022;13(2):110. doi: 10.3390/insects13020110.
- Pigliucci M. Characters and Environments. En: *The Character Concept in Evolutionary Biology.* 2001. Elsevier. pp. 363-388. doi:10.1016/b978-012730055-9/50028-8.
- Weaver ICG. Toward an Understanding of the Dynamic Interdependence of Genes and Environment in the Regulation of Phenotype. En: Petronis, A., Mill, J. (eds). *Brain, Behavior and Epigenetics.* Berlin,

- Heidelberg:Springer Berlin Heidelberg. 2011. pp. 209-243. doi:10.1007/978-3-642-17426-1_11.
21. Taylor BA, Cini A, Wyatt CDR, Reuter M, Sumner S. The molecular basis of socially mediated phenotypic plasticity in a eusocial paper wasp. *Nat Commun.* 2021;12(1):775. doi: 10.1038/s41467-021-21095-6.
 22. NCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature.* 2012;489(7414):57-74. doi: 10.1038/nature11247.
 23. Pertea M, Shumate A, Pertea G, Varabyou A, Breitwieser FP, Chang YC, et al. CHES: a new human gene catalog curated from thousands of large-scale RNA sequencing experiments reveals extensive transcriptional noise. *Genome Biol.* 2018;19(1):208. doi: 10.1186/s13059-018-1590-2.
 24. Service SK, Teslovich TM, Fuchsberger C, Ramensky V, Yajnik P, Koboldt DC, et al. Re-sequencing expands our understanding of the phenotypic impact of variants at GWAS loci. *PLoS Genet.* 2014;10(1):e1004147. doi: 10.1371/journal.pgen.1004147.
 25. Djebali S, Davis CA, Merkel A, Dobin A, Lassmann T, Mortazavi A, et al. Landscape of transcription in human cells. *Nature.* 2012;489(7414):101-108. doi: 10.1038/nature11233.
 26. Smith M, Flodman PL. Expanded Insights Into Mechanisms of Gene Expression and Disease Related Disruptions. *Front Mol Biosci.* 2018;5:101. doi: 10.3389/fmolb.2018.00101.
 27. He Y, Ecker JR. Non-CG Methylation in the Human Genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2015;16:55-77. doi: 10.1146/annurev-genom-090413-025437.
 28. Wen L, Li X, Yan L, Tan Y, Li R, Zhao Y, et al. Whole-genome analysis of 5-hydroxymethylcytosine and 5-methylcytosine at base resolution in the human brain. *Genome Biol.* 2014;15(3):R49. doi: 10.1186/gb-2014-15-3-r49.
 29. Jeong H, Mendizabal I, Berto S, Chatterjee P, Layman T, Usui N, et al. Evolution of DNA methylation in the human brain. *Nat Commun.* 2021;12(1):2021. doi: 10.1038/s41467-021-21917-7.
 30. Ellis SE, Gupta S, Moes A, West AB, Arking DE. Exaggerated CpH methylation in the autism-affected brain. *Mol Autism.* 2017;8:6. doi: 10.1186/s13229-017-0119-y.
 31. Chen L, Chen K, Lavery LA, Baker SA, Shaw CA, Li W, et al. MeCP2 binds to non-CG methylated DNA as neurons mature, influencing transcription and the timing of onset for Rett syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(17):5509-5514. doi: 10.1073/pnas.1505909112. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 Jun 2;112(22):E2982.
 32. Zhang M, Zhao J, Lv Y, Wang W, Feng C, Zou W, et al. Histone Variants and Histone Modifications in Neurogenesis. *Trends Cell Biol.* 2020;30(11):869-880. doi: 10.1016/j.tcb.2020.09.003.
 33. Snigdha S, Prieto GA, Petrosyan A, Loertscher BM, Dieskau AP, Overman LE, et al. H3K9me3 Inhibition Improves Memory, Promotes Spine Formation, and Increases BDNF Levels in the Aged Hippocampus. *J Neurosci.* 2016;36(12):3611-3622. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2693-15.2016.
 34. Reichard J, Zimmer-Bensch G. The Epigenome in Neurodevelopmental Disorders. *Front Neurosci.* 2021;15:776809. doi: 10.3389/fnins.2021.776809.
 35. Mazina MY, Vorobyeva NE. Chromatin Modifiers in Transcriptional Regulation: New Findings and Prospects. *Acta Naturae.* 2021;13(1):16-30. doi: 10.32607/actanaturae.11101.
 36. Gabriele M, Lopez Tobon A, D'Agostino G, Testa G. The chromatin basis of neurodevelopmental disorders: Rethinking dysfunction along the molecular and temporal axes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt B):306-327. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.013.
 37. Li X, Fu XD. Chromatin-associated RNAs as facilitators of functional genomic interactions. *Nat Rev Genet.* 2019;20(9):503-519. doi: 10.1038/s41576-019-0135-1. Erratum in: *Nat Rev Genet.* 2019.
 38. Banerjee-Basu S, Larsen E, Muend S. Common microRNAs Target Established ASD Genes. *Front Neurol.* 2014;5:205. doi: 10.3389/fneur.2014.00205.
 39. Zuo L, Wang Z, Tan Y, Chen X, Luo X. piRNAs and Their Functions in the Brain. *Int J Hum Genet.* 2016 Mar-Jun;16(1-2):53-60. doi: 10.1080/09723757.2016.11886278.
 40. Sokpor G, Xie Y, Rosenbusch J, Tuoc T. Chromatin Remodeling BAF (SWI/SNF) Complexes in Neural Development and Disorders. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:243. doi: 10.3389/fnmol.2017.00243.
 41. Rowland ME, Jajarmi JM, Osborne TSM, Ciernia AV. Insights Into the Emerging Role of Baf53b in Autism Spectrum Disorder. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:805158. doi: 10.3389/fnmol.2022.805158.
 42. D'Souza L, Channakkar AS, Muralidharan B. Chromatin remodelling complexes in cerebral cortex development and neurodevelopmental disorders. *Neurochem Int.* 2021;147:105055. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105055.
 43. Weiss K, Lazar HP, Kurolap A, Martinez AF, Paperna T, Cohen L, et al. The CHD4-related syndrome: a comprehensive investigation of the clinical spectrum, genotype-phenotype correlations, and molecular basis. *Genet Med.* 2020;22(2):389-397. doi: 10.1038/s41436-019-0612-0. Erratum in: *Genet Med.* 2019.
 44. Simon R, Wiegrefe C, Britsch S. Bcl11 Transcription Factors Regulate Cortical Development and Function. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:51. doi: 10.3389/fnmol.2020.00051.
 45. Adam MA, Harwell CC. Epigenetic regulation of cortical neurogenesis; orchestrating fate switches at the right time and place. *Curr Opin Neurobiol.* 2020;63:146-153. doi: 10.1016/j.conb.2020.03.012.
 46. Moyon S, Huynh JL, Dutta D, Zhang F, Ma D, Yoo S, et al. Functional Characterization of DNA Methylation in the Oligodendrocyte Lineage. *Cell Rep.* 2016;15(4):748-760. doi: 10.1016/j.celrep.2016.03.060.
 47. Cohen AS, Yap DB, Lewis ME, Chijiwa C, Ramos-Arroyo MA, Tkachenko N, et al. Weaver Syndrome-Associated EZH2 Protein Variants Show Impaired Histone Methyltransferase Function In Vitro. *Hum Mutat.* 2016;37(3):301-307. doi: 10.1002/humu.22946.
 48. Ronan JL, Wu W, Crabtree GR. From neural development to cognition: unexpected roles for chromatin. *Nat Rev Genet.* 2013;14(5):347-359. doi: 10.1038/nrg3413. Erratum in: *Nat Rev Genet.* 2013;14(6):440.
 49. Kim MS, Akhtar MW, Adachi M, Mahgoub M, Bassel-Duby R, Kavalali ET, et al. An essential role for histone deacetylase 4 in synaptic plasticity and memory formation. *J Neurosci.* 2012;32(32):10879-10886. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2089-12.2012.
 50. Wu Y, Hou F, Wang X, Kong Q, Han X, Bai B. Aberrant Expression of Histone Deacetylases 4 in Cognitive Disorders: Molecular Mechanisms and a Potential Target. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:114. doi: 10.3389/fnmol.2016.00114.
 51. Lu G, Zhang M, Wang J, Zhang K, Wu S, Zhao X. Epigenetic regulation of myelination in health and disease. *Eur J Neurosci.* 2019;49(11):1371-1387. doi: 10.1111/ejn.14337.
 52. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultnery CS, Samocha K, Cicek AE, et al.; DDD Study; Homozygosity Mapping Collaborative for Autism; UK10K Consortium. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature.* 2014;515(7526):209-215. doi: 10.1038/nature13772.
 53. Loke YJ, Hannan AJ, Craig JM. The Role of Epigenetic Change in Autism Spectrum Disorders. *Front Neurol.* 2015;6:107. doi: 10.3389/fneur.2015.00107.
 54. López I, Förster J. Genetics and neurodevelopmental disorders: Impact and challenges in diagnosis, treatment, and prognosis. *Rev. Med Clin Condes.* 2022;33(5).
 55. Mohan KN, Chaillet JR. Emerging Role of Epigenetics in Human Neurodevelopmental Disorders. In: *Epigenetics in Human Disease.* Elsevier. 2012. pp.153-173. doi: 10.1016/b978-0-12-388415-2.00008-1.
 56. Zhu L, Wang X, Li XL, Towers A, Cao X, Wang P, et al. Epigenetic

- dysregulation of SHANK3 in brain tissues from individuals with autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet.* 2014;23(6):1563-1578. doi: 10.1093/hmg/ddt547.
57. Zhang H, Liu X, Zhang C, Mundo E, Macchiardi F, Grayson DR, et al. Reelin gene alleles and susceptibility to autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry.* 2002;7(9):1012-1017. doi: 10.1038/sj.mp.4001124.
 58. Kraan CM, Godler DE, Amor DJ. Epigenetics of fragile X syndrome and fragile X-related disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(2):121-127. doi: 10.1111/dmcn.13985.
 59. Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol.* 1998;147(3):213-216. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009439. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1998;148(11):1135.
 60. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, Kremer D, Putter H, Stein AD, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet.* 2009;18(21):4046-4053. doi: 10.1093/hmg/ddp353.
 61. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 2013;309(6):570-577. doi: 10.1001/jama.2012.155925.
 62. Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1452-1458. doi: 10.1093/humrep/deu094.
 63. Ducreux B, Frappier J, Bruno C, Doukani A, Guilleman M, Simon E, et al. Genome-Wide Analysis of DNA Methylation in Buccal Cells of Children Conceived through IVF and ICSI. *Genes (Basel).* 2021;12(12):1912. doi: 10.3390/genes12121912.
 64. Bangma JT, Hartwell H, Santos HP Jr, O'Shea TM, Fry RC. Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm. *Pediatr Res.* 2021;89(2):326-335. doi: 10.1038/s41390-020-01236-1.
 65. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):5136. doi: 10.1038/s41598-021-84573-3.
 66. Boeke CE, Gillman MW, Hughes MD, Rifas-Shiman SL, Villamor E, Oken E. Choline intake during pregnancy and child cognition at age 7 years. *Am J Epidemiol.* 2013 Jun 15;177(12):1338-47. doi: 10.1093/aje/kws395.
 67. Matrisciano F, Tueting P, Dalal I, Kadriu B, Grayson DR, Davis JM, et al. Epigenetic modifications of GABAergic interneurons are associated with the schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Neuropharmacology.* 2013;68:184-194. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.04.013.
 68. Cao-Lei L, Laplante DP, King S. Prenatal Maternal Stress and Epigenetics: Review of the Human Research. *Curr Mol Bio Rep.* 2016;2:16-25. doi: 10.1007/s40610-016-0030-x
 69. Santos HP Jr, Bhattacharya A, Joseph RM, Smeester L, Kuban KCK, Marsit CJ, et al. Evidence for the placenta-brain axis: multi-omic kernel aggregation predicts intellectual and social impairment in children born extremely preterm. *Mol Autism.* 2020;11(1):97. doi: 10.1186/s13229-020-00402-w.
 70. Kochmanski J, Bernstein AL. The Impact of Environmental Factors on 5-Hydroxymethylcytosine in the Brain. *Curr Environ Health Rep.* 2020;7(2):109-120. doi: 10.1007/s40572-020-00268-3.
 71. Kubota T, Mochizuki K. Epigenetic Effect of Environmental Factors on Autism Spectrum Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 May 14;13(5):504. doi: 10.3390/ijerph13050504.
 72. Lux V. Epigenetic Programming Effects of Early Life Stress: A Dual-Activation Hypothesis. *Curr Genomics.* 2018;19(8):638-652. doi: 10.2174/1389202919666180307151358.
 73. Provenzi L, Fumagalli M, Giorda R, Morandi F, Sirgiovanni I, Pozzoli U, et al. Maternal Sensitivity Buffers the Association between SLC6A4 Methylation and Socio-Emotional Stress Response in 3-Month-Old Full Term, but not very Preterm Infants. *Front Psychiatry.* 2017;8:171. doi: 10.3389/fpsy.2017.00171.
 74. Welch MG, Stark RI, Grieve PG, Ludwig RJ, Isler JR, Barone JL, et al. Family nurture intervention in preterm infants increases early development of cortical activity and independence of regional power trajectories. *Acta Paediatr.* 2017;106(12):1952-1960. doi: 10.1111/apa.14050.
 75. Dufault R, Lukiw WJ, Crider R, Schnoll R, Wallinga D, Deth R. A macroepigenetic approach to identify factors responsible for the autism epidemic in the United States. *Clin Epigenetics.* 2012;4(1):6. doi: 10.1186/1868-7083-4-6.
 76. Kim M, Na H, Kasai H, Kawai K, Li YS, Yang M. Comparison of Blueberry (*Vaccinium spp.*) and Vitamin C via Antioxidative and Epigenetic Effects in Human. *J Cancer Prev.* 2017;22(3):174-181. doi: 10.15430/JCP.2017.22.3.174.
 77. Baratta AM, Rathod RS, Plasil SL, Seth A, Homanics GE. Exposure to drugs of abuse induce effects that persist across generations. *Int Rev Neurobiol.* 2021;156:217-277. doi: 10.1016/bs.irn.2020.08.003.