

MECANISMOS EPIGENÉTICOS INVOLUCRADOS EN LA GÉNESIS DEL AUTISMO

VÍCTOR RUGGIERI¹, CLAUDIA ARBERAS²¹Fundación Garrahan, ²Sección Genética, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

Resumen El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica, caracterizado por alteración en la interacción social y la comunicación, intereses restringidos y conductas estereotipadas. Se relaciona con trastornos en la sinaptogénesis y a múltiples etiologías. La identificación de factores epigenéticos implicados en la génesis del autismo permiten una mejor comprensión de los mecanismos moleculares involucrados. Nuestro objetivo fue analizar los mecanismos epigenéticos relacionados al desarrollo del autismo, puntualizando entidades específicas y sus mecanismos fisiopatológicos. Analizamos de qué manera se relacionan los trastornos en la metilación del ADN, la modificación de las histonas, la remodelación cromosómica y la regulación mediada por el ARN no codificantes con diversos síndromes genéticos como el frágil X, Rett, Mecp2patías, Phelam McDermid, tóxicos prenatales como el alcohol, ácido valproico, cannabis y ambientales como el estrés materno, todos ellos asociados a una mayor prevalencia de autismo. En conclusión, el reconocimiento de estos mecanismos abre nuevas posibilidades para la prevención, y probablemente en un futuro, en las entidades genéticas, permitirá el desarrollo de tratamientos específicos con modificaciones a la medida de cada entidad.

Palabras clave: autismo, epigenética, síndrome de Rett, síndrome de Frágil X, síndrome de Phelam McDermid, síndrome de Valproato fetal

Abstract *Epigenetic mechanisms involved in the genesis of autism.* Autism is a neurobiological developmental disorder characterized by poor social interaction and communication, narrow interests, and stereotyped behaviors. It has been associated with disorders of synaptogenesis and multiple etiologies. The identification of the epigenetic factors involved in the genesis of autism allows a better understanding of the molecular mechanisms involved. Our objective was to analyze the epigenetic mechanisms related to the development of autism, specifying specific entities and their pathophysiological mechanisms. We analyze how DNA methylation disorders, histone modification, remodeling and chromosomal regulation mediated by non-coding RNA are related to various genetic syndromes such as fragile X, Rett, Pathias Mecp2, Phelam McDermid, prenatal toxins such as alcohol, valproic acid, cannabis, and environmental toxins such as maternal stress, all associated with a higher prevalence of autism. In conclusion: the recognition of these mechanisms opens up new possibilities for prevention and it is likely that, in genetic entities, it will allow the development of specific treatments with modifications tailored to each entity.

Key words: autism, epigenetics, Rett syndrome, Fragil X syndrome, Phelam McDermid syndrome, fetal valproic syndrome

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica, caracterizado por alteración en la interacción social y la comunicación, intereses restringidos y conductas estereotipadas, muchas veces asociado a disfunciones sensoriales (DSM 5)¹

De características heterogéneas, acompañan a las personas a lo largo de la vida, con variaciones en su evolución.

Se lo ha relacionado con trastornos en la sinaptogénesis y a múltiples etiologías.

Es reconocida su alta heredabilidad (90%).

En aproximadamente el 50 % de los casos pueden ser determinados sus factores etiológicos, lo que permite su asesoramiento genético.

Por otra parte, factores ambientales, actuando en forma aislada o en combinación con determinantes genéticos podrían justificar el 50% restante.

Las variaciones en diversos mecanismos epigenéticos, han sido involucradas entre los posibles factores etiológicos.

Errores en la regulación de estos mecanismos epigenéticos, han sido responsabilizados en la etiología de diversos síndromes asociados frecuentemente con autismo, los cuales consideraremos puntualmente.

En este trabajo analizaremos los mecanismos epigenéticos relacionados al desarrollo neurológico y sus vinculaciones con el autismo.

Epigenética

Son procesos biológicos necesarios para el normal desarrollo de los seres vivos. Se la define como el estudio de las modificaciones en la transcripción del material genético (ADN), sin modificar la secuencia de nucleótidos subyacentes². Sus alteraciones generan defectos en el desarrollo embrionario-fetal, incluyendo severas disfunciones del sistema nervioso central.

Clasificación de los mecanismos epigenéticos

- Metilación del ADN
- Modificaciones de histonas
- Remodelación cromosómica
- Regulación por ARN no codificantes

Estos mecanismos complejos, actúan de manera sincrónica y combinada, aunque a modo didáctico se explicarán, en forma independiente.

Metilación del ADN

Es el proceso epigenético mejor estudiado y comprendido. Mediante una reacción, mediada por ATP, la metionina se convierte en S-adenosin-metionina (SAM), donante universal de grupos metilos en las células, requiriendo de micronutrientes y vitaminas como folatos, vitamina B6, B12, colina y metionina.

En el promotor de muchos genes se encuentran islas del dinucleótido CpG, que incorporan grupos metilo, en la posición 5 del anillo de la Citosina (5-Metil-Citosina), mediante una unión covalente, permaneciendo estable durante la mitosis³.

Estos islotes de CpG, al encontrarse en las regiones Promotoras de genes, son capaces de modificar la tasa de síntesis del gen respectivo como un regulador.

La metilación está involucrada en el proceso de inactivación aleatoria del X, en el sexo femenino, mediado por el gen Xist, un ARN largo no codificante (ARNInc) que marca al X que será inactivado durante la embriogénesis.

El Xist contiene una isla de CpG, responsable de la inactivación del cromosoma X, conforme su grado de metilación.

Durante el desarrollo embrionario, el patrón de metilación del ADN es clave en procesos como la Impronta genómica, condición que es regulada por la Región de Control de *Imprinting* (ICR) y adquiere significación especial según el momento de la vida y desarrollo.

Durante la gametogénesis, en ciertas regiones genómicas, se producen metilaciones, con el silenciamiento de ciertos genes, conforme su origen materno o paterno, mediante un proceso regulado por la enzima ADN Metiltransferasa (DNAMT).

Las diferentes DNMTs son consideradas “escritoras”, siendo las responsables de los procesos de metilación en diferentes momentos de la vida y en distintas regiones del organismo. La expresión de la mayoría de estas enzimas es mayor en células progenitoras neuronales, siendo muy bajo en las diferenciadas⁴.

La tasa de metilación del dinucleótido CpG, alcanza en el SNC cerca del 75% de las Citosina cerebral, mientras que solo compromete el 25% de otros dinucleótidos CpH (H = A, T o C).

La metilación en los CpG es simétrica al comprometer ambas cadenas de ADN, manteniéndose durante la replicación del mismo, mientras que los otros dinucleótidos con C, no comprometen ambas cadenas de ADN y no se mantienen metilados durante la mitosis⁵.

La función de las Protocaderinas (Pcdhs), Pcdha, Pcdhb, y Pcdhg, que intervienen en la migración neuronal, está regulada por procesos de metilación específicos. La expresión de las Pcdhs es estocástica, mediante distintos promotores generan diversas isoformas, mediada por distintos patrones de metilación.

Después del establecimiento de las marcas de metilación en el ADN, otro grupo de proteínas “Lectoras”, con capacidad para unirse a grupos metilo protegen e interpretan dichas marcas.

El MeCp2 (Metil Cp binding Protein) y la MBD (Dominio de unión a Metil-CpG) son los más conocidos, e intervienen en la represión de la transcripción.

El MeCp2, interactúa con la enzima Deacetilasa de Histona (HDAC), que interviene en la remodelación de la cromatina al impedir o promover el ingreso de la maquinaria transcripcional.

La metilación es clave en los procesos de memoria, siendo la corteza cerebral y el hipocampo, las áreas involucradas en su formación y almacenamiento.

Así como ciertas regiones del ADN se metilan, puede sea “revertido” en el proceso de De-Metilación, de un modo activo o pasivo. Siendo esto relevante en las etapas precoces de desarrollo embrionario, donde las células germinales deben borrar marcas de su propia diferenciación, a fin de servir de templado para un nuevo destino y diferenciación celular.

Este proceso, está mediado por “Borradores”, que son enzimas como la TET1, TET2 y TET3⁶.

Los “borradores” intervienen también, posteriormente en el SNC, en la des-diferenciación neuronal, la plasticidad sináptica y la respuesta ante el miedo y la memoria.

Su producto inmediato es la 5-hidroximetilcitosina (5 hmC) y su existencia aumenta en un 42% desde la vida fetal a la vida adulta. Ciertas regiones del SNC, como las células de Purkinje del cerebelo, poseen 40% más de 5hmC en relación a 5mC, demostrando que es un transcriptoma activo, en relación a las funciones motoras que posee.

Patrón de metilación afectado en diferentes patologías

Más de 100 genes sufren estos fenómenos de metilación y en su mayoría se expresan en el SNC. Estos mecanismos son claves y su desregulación se asocia a trastornos del neurodesarrollo.

Carencias alimentarias, durante la gesta, pueden modificar específicamente estos procesos de metilación, incluso de un modo irreversible.

En ratas, ante el temor, se han observado cambios en la metilación en el hipotálamo, los cuales generaron déficits en la formación y el almacenamiento de la memoria a largo plazo. Estos procesos estarían mediados por genes como el *Egr1*, la *reelina* y la *calcineurina*, que poseen grandes islas de CpG en sus promotores, que presentan patrones de metilación que permanecen estables en la memoria de largo plazo.

Modificaciones de histonas

Las histonas son las proteínas estructurales, donde se enrolla el ADN, como un andamiaje. Estas proteínas poseen colas donde se encuentran aminoácidos como la lisina y arginina que son el blanco para la incorporación de grupos químicos como Metilos y Acetilos, o el aminoácido serina, donde se acopla la Ubiquitina o los grupos fosfóricos: que irán a controlar el grado de transcripción del ADN subyacente⁷.

Este proceso está mediado por enzimas que incorporan o retiran estos grupos químicos, este proceso es facilitado por proteínas de unión de metilos como la MBD2 y MeCp2.

Existen proteínas represivas como las Polycomb (PcG) y activadoras como las Trithorax (TrxG), que en forma antagónica mantienen la cromatina en estado activo o reprimido respectivamente⁸.

Alteraciones epigenéticas en la modificación de las histonas

Modelos animales (ej.: ratón Agouti), han demostrado que factores ambientales tempranos, condicionan modificaciones en el patrón de metilación de las Histonas⁸. Estos patrones alterados han sido relacionados con cambios en la salud de los seres vivos en relación a su medio ambiente, tipo de nutrición y estilo de vida.

Remodelación de la cromatina

La disposición espacial de la cromatina es crucial para la transcripción y para controlar los cambios propios del ciclo celular.

Permite que todo el ADN de una célula, que mide unos 2 metros de largo se enrolle en un espacio de escasos micrones.

A lo largo de la vida celular esta cromatina deberá cambiar espacialmente, de modo tal que pueda recibir maquinaria transcripcional para la síntesis de ARNm y posterior formación de proteínas⁸.

En este proceso intervienen tanto las histonas como estructura de sostén y otras proteínas compactadoras dependientes de ATP, (es decir con consumo de energía), que poseen alta especificidad, como los complejos BAF.

Regulación mediada por ARN

La superabundancia de ADN, en los eucariotes fue interpretada por muchos años como un material no codificante, al no contener genes específicos.

En estas regiones del ADN, se producen distintos tipos de ARNs, llamados "No codificantes", que intervienen activamente en la regulación de muchas funciones del ADN y sus transcritos, por lo que esto permite imaginar patologías no mediadas por genes sino por ARNs⁸.

Se conocen distintos tipos, entre ellos destacaremos los Micro ARN que poseen 22 nucleótidos y actúa en la regulación postranscripcional⁸.

Existen miARN neuronales, que son órgano específicos, como los que se encuentran en el SNC.

El más frecuente es el miR-124, y contribuye en la diferenciación y maduración neuronal y el desarrollo de células no-neuronales.

Otro como el miR-37, se relaciona a CpG metilados y con el MeCP2 y el Sox2, que en conjunto lo inhiben, promueve el aumento de la diferenciación neuronal, disminuyendo la proliferación de células madre.

Los ARN largos, no codificantes (lncARN), que poseen más de 200 nucleótidos, ejercen distintas funciones como la transcripción de genes en cis, la inactivación del X (Xist) en las hembras de mamíferos.

Los lncARN son ricos en el cerebro, en asociación a regiones específicas y se cree que ejercen un rol clave en mecanismos regulatorios epigenéticos fundamentales.

Muchos de ellos se identificaron en la corteza cerebelosa, algunos de los cuales guardan relación con genes tales como NEUREXIN y SHANK3, directamente asociados a la etiología del autismo⁸.

Condiciones médicas asociadas al autismo relacionadas con trastornos en mecanismos epigenéticos

Analizaremos diversas entidades, las cuales son producto de trastornos en los mecanismos epigenéticos y se asocian persistentemente con autismo.

Las dividiremos en entidades genéticas y ambientales.

En cada una puntualizaremos sus características clínicas y desarrollaremos los mecanismos epigenéticos implicados.

Entidades genéticas

Síndrome de X frágil. Esencialmente en varones + fenotipo orientador + discapacidad intelectual + autismo + ansiedad + obsesividad + epilepsia – mujeres premutadas +/- trastornos de conducta o discapacidad intelectual +/- temblores / Parkinson. Gen en la porción distal de cromosoma Xq27

En el síndrome de X frágil, la afección monogénica, más frecuentemente asociada al autismo, causada por la expansión progresiva del dinucleótido CpG del promotor del gen FRMP1, con más de 200 repeticiones.

En estas circunstancias se metila y en consecuencia se inhibe en forma permanente e irreversible, la síntesis de la proteína FRMP1, en las células neuronales⁹.

A la metilación le sigue la incorporación de la proteína MeCp2, con activación de la enzima HDAC, que elimina los grupos acetilos de las histonas subyacentes, generando una modificación espacial de la cromatina, en esta región del genoma que impide el normal ingreso de la maquinaria transcripcional.

Síndrome de Rett / MeCp2patías. Mujeres (en forma clásica) + pérdida del uso propositivo de manos + estereotipias manuales + conductas autistas + microcefalia progresiva + encefalopatía evolutiva + ataxia + espasticidad + epilepsia + escoliosis + cardiopatía (los síntomas pueden variar de acuerdo a las mutaciones). En varones – encefalopatía epiléptica grave y autismo dependiendo de las variantes - Gen ubicado en Xq28

El MECP2 en las regiones metiladas de los promotores génicos, es responsable de la estabilidad y control de regiones altamente repetitivas del genoma, como ciertos transposones tales como los Elementos Nucleares Intercalados Largos (LINEA1), que pueden estar activos en el SNC durante la embriogénesis, e incluso en forma diferencial en distintos territorios cerebrales^{9,10}.

Los compromisos estructurales o haploinsuficiencia del MeCp2 en la mujer o su ausencia completa en el varón determinan una modificación de la función de cientos de promotores génicos, dando como consecuencia una lesión compleja del SNC, produciendo clínicamente una encefalopatía grave, incluso en ocasiones mortal. También la MeCp2 se relaciona con Micro ARN, afectando los procesos regulatorios en diferentes regiones del SNC.

Síndrome de Phelan McDermid y condiciones relacionadas. SPMcD típico: Fenotipo orientador + hipotonía neonatal + RGD + discapacidad Intelectual + autismo + trastorno del lenguaje +/- epilepsia – Locus 22q13.3

El gen SHANK3 produce una proteína de andamiaje, relacionada con la formación, maduración y mantenimiento de las sinapsis. Posee 5 islas de CpG, que le confieren sitios de corte y empalme diferentes, conformando distintas isoformas. El grado de metilación de éstas, se relaciona con expresión de distintas variantes de empalme y permite relacionar éste fenómeno con su posible relación con el autismo.

La haploinsuficiencia en el cromosoma 22q13, con la ausencia del gen SHANK3, o en su defecto por variantes estructurales del gen, producen trastornos en la sinaptogénesis relacionados a fallos en la metilación¹¹.

Se lo ha relacionado al SHANK3 con los lncARN, especialmente en la corteza cerebral.

Síndrome de Angelman (SA). Fenotipo orientador + discapacidad intelectual + conductas autistas + risa inmotivada + ataxia + temblores + torpeza motriz + epilepsia + trastornos alimentarios tempranos + reflujo gastroesofágico + trastornos de sueño. Locus 15q11.2 q13. Gen UB3A

El síndrome de Angelman es el resultado de la pérdida de función del gen UBE3A impreso (ubiquitina-proteína ligasa E3A). Esta pérdida de función puede ser causada por una mutación del alelo materno, una deleción de 5-7 Mb de la región cromosómica heredada por la madre, una disomía uniparental paterna del cromosoma 15 o un defecto de impronta. La deleción cromosómica tiende a causar los síntomas más graves, debido a la deleción conjunta de los genes del receptor GABA. Las mutaciones de UBE3A y los defectos de impronta pueden asociarse con un alto riesgo de recurrencia dentro de las familias. La alteración de la función de UBE3A en las neuronas parece inhibir la formación de sinapsis y la remodelación de la sinapsis dependiente de la experiencia¹².

Factores ambientales

a. Tóxicos

Trastorno del Espectro Alcohólico Fetal (FASD). Fenotipo orientador +/- microcefalia +/- discapacidad intelectual +/- conductas autistas +/- TDA/H

El consumo de bebidas alcohólicas (etanol), es capaz de producir efectos variados con una frecuencia de 1 a 3 /1000 recién nacidos vivos⁸.

Se estima que se detecta en el 5-10% de los expuestos, y parte de los efectos están en relación a la dosis, la duración y momento de la exposición, la posible desnutrición materna y genes como ADH / ALDH podrían potenciar sus efectos deletéreos¹³.

Su patogenia se relaciona con una alteración de los patrones normales de metilación del ADN, ya que afecta el metabolismo del folato, reduciendo su biodisponibilidad, al reducir la SAM.

Ratones expuestos a alcohol, presentaron alteraciones de la acetilación de ciertas histonas (H3-H4) en el cerebro, con reducción de la transcripción del ADN subyacente.

También los ARN no codificantes, se ven comprometidos y se ha visto modificaciones de relevancia intracelulares que inducen cambios que dan como consecuencia final la apoptosis neuronal.

Modelos animales mostraron también que ante la exposición al alcohol había alteraciones en la estructura y actividad de la cromatina.

Es decir que el etanol puede afectar a todos los mecanismos epigenéticos.

Síndrome de Ácido valpróico Fetal. Fenotipo orientador +/- discapacidad intelectual +/- autismo +/- TDA/H + trastornos de aprendizaje +/- defectos del cierre del tubo neural +/- cardiopatía congénita.

El ácido valpróico es un inhibidor de la enzima deacetilasa de histona, siendo un modulador epigenético por definición, por ser un inhibidor negativo de la expresión génica, y por otro lado aumenta los niveles de GABA en cerebro, por inhibición de su catabolismo¹⁴.

Cannabis. Posibles defectos en el neurodesarrollo +/- ¿autismo?

Sabemos que algunos principios activos del cannabis como THC y CBD, son capaces de disminuir la concentración de espermatozoides y alterar en forma directa el patrón de metilación del ADN paterno, con posibles efectos sobre el neuro-desarrollo de la descendencia^{8,15}.

b. Estrés crónico, falta de apego, abuso infantil

El estrés crónico en la madre gestante, puede alterar el patrón de metilación del ADN embrionario en regiones específicas del SNC como el hipotálamo, y asociarse a alteraciones estructurales como la amígdala, generando trastornos del neurodesarrollo^{16,17}.

Numerosos estudios vinculados con la falta de cuidados maternos, el abuso infantil y estresores en la vida temprana afectan particularmente los patrones de metilación en regiones del SNC.

Conclusiones

La epigenética permite conocer las funciones normales de los organismos, sus regulaciones e interacciones, así como la influencia de factores ambientales en el neurodesarrollo.

Numerosos factores ambientales producen interrupciones en los mecanismos epigenéticos afectando el neurodesarrollo.

Otros, en cambio, ejercen efectos deletéreos que se expresan más solapadamente y en ocasiones no pueden ser cronológicamente relacionados.

Incluso ciertos factores, como el estrés materno produce efectos en la adolescencia del producto gestante.

La reprogramación epigenética es esencial durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano y su desregulación impacta en diversas condiciones del desarrollo.

La factibilidad de accionar sobre los mecanismos epigenéticos alterados, ha dado origen a numerosos ensayos terapéuticos tendientes a revertir el proceso y en consecuencia el defecto clínico no deseado.

Tal el caso de trabajos que promueven la desmetilación del ADN, del promotor del gen del FMR1 (relacionado al Síndrome de Frágil X), por la 5-azacytidina y la 5-aza deoxycytidina, (dos drogas de uso en leucemia mieloide), aun en etapa preclínica¹⁸.

La modificación del patrón de acetilación de las Histonas en el gen SHANK3 (relacionado al Síndrome de Phelan McDermid), mediado por un Inhibidor de la deacetilasa de histona, la romidepsina, que en ratones con deficiencias de dicho gen, han arrojado resultados alentadores, promoviendo desarrollo social¹⁹.

Finalmente las entidades genéticas analizadas previamente, poseen entre sus mecanismos intrínsecos, factores epigenéticos complejos, que deben ser reconocidos, generando terapias a la medida de los defectos, aunque la complejidad de los mismos ha demostrado lo difícil que resulta aún esta posibilidad.

Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical manual of mental Disorders (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
2. Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet* 2016; 17: 487-500.
3. Neri F, Rapelli S, Krepelova A, et al. Intragenic DNA methylation prevents spurious transcription initiation. *Nature* 2017; 543, 72-7.
4. Schuettengruber B, Bourbon HM, DiCroce L, Cavalli G. Genome regulation by Polycomb and Trithorax: 70 years and counting. *Cell* 2017; 171: 34-57.
5. Guo JU, Su Y, Shin JH, et al. Distribution, recognition and regulation of non-CpG methylation in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci* 2014; 17: 215-22.
6. Amouroux R, Nashun B, Shirane K, et al. De novo DNA methylation drives 5hmC accumulation in mouse zygotes. *Nat Cell Biol* 2016; 18: 225-33.
7. Prakash K, Fournier D. Evidence for the implication of the histone code in building the genome structure. *Biosystems* 2018; 3: 49-59.
8. Kuehner JN, Bruggeman EC, Wen Z, et al. Epigenetic regulations in neuropsychiatric disorders. *Front Genet* 2019; 10: 268. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00268>
9. Baker EK, Arpone M, Aliaga SM, et al. Incomplete silencing of full mutation alleles in males with frágil X syndrome is associated with autistic features. *Molecular Autism* 2019; 10:21. <https://doi.org/10.1186/s13229-019-0271-7>
10. Banerjee A, Miller MT, Li K, et al. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain* 2019; 142: 239-48.

11. De Rubeis S, Siper PM, Durkin A, et al. Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by SHANK3 point mutations. *Molecular Autism* 2018; 9:31. doi: 10.1186/s13229-018-0205-9. eCollection 2018.
12. Kalsner L, Chamberlain S. Prader-Willi, Angelman, and 15q11-q13 duplication syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62:587-606.
13. Georgieff MK, Tran P, Carlson ES. Atypical fetal development: Fetal alcohol syndrome, nutritional deprivation, teratogens and risk for neurodevelopmental disorders and psychopathology. *Dev Psychopathol* 2018; 30: 1063-86.
14. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Caksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol* 2017; 58: 158-64.
15. Roncero C, Valriberas-Herrero I, Mezzatesta-Gava M, et al. Cannabis use during pregnancy and its relationship with fetal developmental outcomes and psychiatric disorders. A systematic review. *Reprod Health* 2020; 17:25. <https://doi.org/10.1186/s12978-020-0880-9>
16. Murgatroyd C, Wu Y, Bockmuhl Y, et al. Genes learn from stress: How infantile trauma programs us for depression. *Epigenetics* 2010; 5: 194-9.
17. Lautarescu A, Craig M, Glover V. Prenatal stress: Effects on fetal and child brain development. *Int Rev Neurobiol* 2020; 150: 17-40.
18. Shreya Shreshtha, Raghu N, Gopenath TS, et al. Fragile X Syndrome: Epigenetics marks in the therapy. *Europ. J Mol & Clin Med* 2020; 7: 7048-55.
19. Qin L, Ma K, Wang Z, et al. Social deficit in SHANK3-deficient mouse of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition. *Nat Neurosci* 2018; 21: 564-75.