



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

# OXITUZINA ETA BERE ERAGINA AUTISMOAN

---

Egilea: Ainhoa Aranburu Rementería

Tutorea: Nerea Osinalde Moraleja

Farmazia gradua

2021-2022 ikasturtea

## AURKIBIDEA

A. LABURPENA .....	2
1. SARRERA .....	3
2. HELBURUAK .....	4
3. METERIAL ETA METODOAK.....	4
4. GARAPENA .....	5
4.1 Oxitozinaren ekintza mekanismoa eta eraginak .....	5
4.2. Oxitozina hartzailea eta autismoa .....	8
4.3 Oxitozinak duen eragina gizakion elkartzeko gaitasunean .....	10
4.4 Oxitozina autismoaren tratamendu bezala .....	11
5. ONDORIOAK .....	16
6. BIBLIOGRAFIA.....	17

## A. LABURPENA

Autismoa gizarte osoan prebalentzia altua duen gaixotasun larri bat da, neuronahasmendu bezala kontsideratzen dena. Bere sintoma esanguratsuenak interakzio sozialetan eta komunikazioan defizitak dira, mugimendu errepikakor eta murriztuekin batera. Nahiz eta prebalentzia altuko gaixotasuna izan, gaur egun ez dago aipatutako sintoma horientzako tratamendu eraginkorrik.

Azken urteotan, oxitozinak jokabide sozialetan eta enpatian duen eragina aztertu da hainbat ikerketen bidez, bai animalietan eta baita gizakietan ere. Lortutako emaitzen arabera, rol garrantzitsua izan dezake neuropeptido horrek interakzio sozialetan. Izan ere, ikusi da autismoa pairatzen dutenek oxitozina maila murriztuta izan ohi dutela eta oxitozina hartzailearen genearen adierazpenean ere alterazioak dituztela. Beraz, oxitozinaren administrazio exogenoak autismoaren oinarrizko sintomak hobetu ditzakeela uste da.

Gainera, oxitozinaren hartzailearen genean dauden nukleotido bakarreko polimorfismo (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*) desberdinak autismoaren arrisku faktore kontsideratzen dira, eta beraz, genotipo jakin batzuek autismoaren garapenean zeresana izan dezakete.

Hala ere, gaur egun, ez dago argi oxitozina autismoaren sintomak arintzako tratamendu eraginkorra den edo ez. Izan ere, entsegu klinikoetan lortutako emaitzak batzuetan kontraesankorrak dira. Beraz, oraindik ikertzen jarraitu beharko da autismoaren tratamendu eraginkor eta espezifikoa bat aurkitzeko.

## 1. SARRERA

Autismoa espektro zabaleko gaixotasun larria da, eta DSM-5 (trastorno mentalen eskuliburu estatistikoa eta diagnostikoa) liburuaren arabera, neurogarapeneko nahasmendu bat da. Gaur gaurkoz, autismoaren prebalentzia biztanleria osoan % 1ekoa da (1-3). 70eko hamarkadaren hasieran, berriz, prebalentzia 1:2500ekoa zen. Baina ez dago argi benetan kasuen igoera bat egon den, edo azken urteotan, gaixotasunaren kontzientziazioaren handipenak eta diagnostikatzeko metodoak hobetu izanak lagundu duen prebalentziaren gorakada horretan (3).

Etiologia heterogeneoa eta heredagarritasun altua duen gaixotasuna da autismoa. Beraz, hainbat faktorek eragiten dutela esan daiteke, nahiz eta kasu gehienetan gaixotasunaren etiologia ezezaguna izan (4). Gizonezkoetan autismoaren prebalentzia emakumezkoetan baino 4 aldiz altuago da, gutxi gorabehera. Uste da, emakumeak gutxiago diagnostikatzeko direla sintoma atipiko gutxiago agertzen dituztelako, hau da, hizkeran ez dute atzerapen larrikeria erakusten eta gainontzeko pertsonekin sozializatzeko interesa erakusten dute. Horren ondorioz, zaildu egiten da emakume autisten diagnostikoa (3,5). Gainera, txikitatik emakumeek gizonezkoek baino enpatizatzeko gaitasun handiagoa erakusten dute, eta horren falta. autismoaren sintoma izan daiteke edo sintoma atipiko gutxiago erakusten dituztenaren seinale (3).

Autismoaren arrisku faktore nagusia genetika da, izan ere, gaur egun, autismoarekin erlazioa izan dezaketen 100 gene baino gehiago aurkitu dituzte, besteak beste oxitoxina hartzailearen genea, teknika molekular berrien bidez. Baina hala ere, oraindik ez da ondo ulertzen gene horiek nola eragiten duten garuneko zirkuitu desberdinetan, eta ondorioz, autismoan (2). Genetikaz gain, ingurune faktoreek ere eragina izan dezakete autismoa pairatzeko orduan; hala nola, substantzia toxikoekiko esposizioak haurdunaldian (pestizidak, agrokimikoak ... ), jaiotza goiztiarrak eta erantzun immunologikoen esaterako, infekzio birikoek eragindako sukarrak haurdunaldian (5).

Autismoa pairatzen duten gaixoen umetatik gainontzeko pertsonekin erlazionatzeko eta komunikatzeko zailtasunak dituzte, jokabide errepikakor eta estereotipatuek gain (1,6). Gainera, besteen emozioak ulertzea kostatu egiten zaie eta hizkeran atzerapenak izan ohi dituzte. Horrekin guztiarekin batera, sozializatzeko erabiltzen diren garuneko eskualde konkretuetan anormaltasunak aurkezten dituzte (2). Sintoma horiek, gaixoan eragiteaz gain, hurbileko familian eta gizarte osoan ere nabarmen eragiten dute (1).

Azken urteotan egin diren ikerketen arabera, oxitozinaren kontzentrazio eta oxitozina hartzaillearen adierazpen maila baxuak eragina izan dezakete autismoaren oinarrizko sintometan. Hau da, autismoa dutenek oxitozina maila baxua edo honen hartzaillearen adierazpen maila baxua dute. Beraz, pentsatzekoa da oxitozinak rol garrantzitsua betetzen duela gizakion jokabide sozialetan. Ikerketa baten arabera, oxitozinarekiko esposizioa izan duten pertsonen taldeko konfiantza gehiago erakusten dute eta gainontzekoen aurpegiko espresioak ulertzeko gaitasun handiagoa dute (2,5). Gainera, oxitozinak enpatian, begi kontaktuan, aurpegiaren memorian eta interakzio sozialetan ere parte hartzen duela ikusi da, baita autismoan agertzen diren mugimendu errepikakorretan eragina izan dezakeela ere (7).

Nahiz eta autismoa gaur egun prebalentzia altuko gaixotasuna izan, ez dago oinarrizko sintomentzat, hau da, sintoma sozialentzako tratamendurik. Hala ere, azkenaldian, oxitozina gaixotasun horren oinarrizko sintomen tratamendu bezala erabiltzeko ikerketak ugaritu dira, gizakian dituen eraginaren ondorioz (1,3).

## **2. HELBURUAK**

Azken urteotan, oxitozinaren inguruan egin diren azterketa kopurua asko igo da. Izan ere, uste da rol garrantzitsua joko dezakeela pertsonen elkartzeko gaitasunean eta enpatian. Autismoaren sintoma garrantzitsuenak aurrekoak izanik, azterketa bibliografiko honen helburua oxitozinak eta oxitozina hartzaillearen adierazpenak, hala nola hartzaille horren genean dauden polimorfismoek autismoaren garapenean izan dezakeen eragina aztertzea izango da.

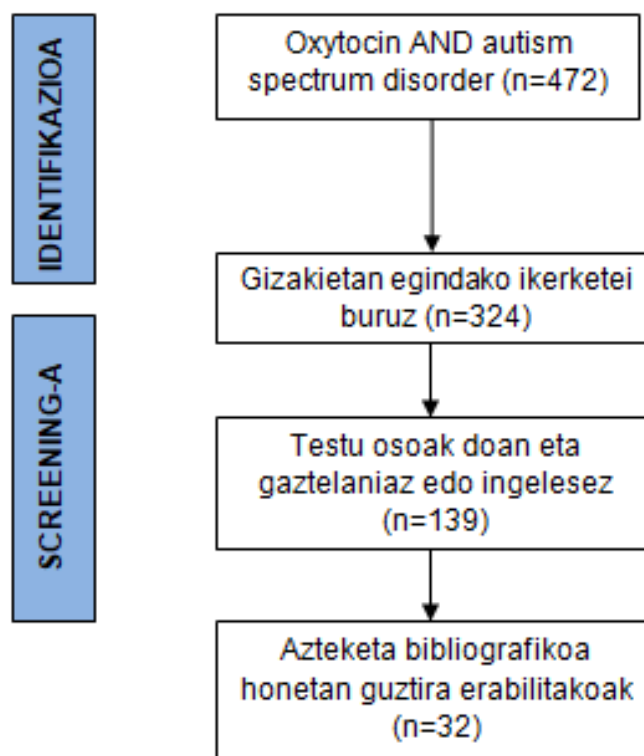
Gainera, oxitozina autismoaren tratamendu bezala erabiltzeko egin diren azterketak ere aurkeztuko dira, gaixotasun horren tratamendu posible bezala erabili daitekeen edo ez jakitea garrantzitsua baita. Izan ere, gaur gaurkoz oraindik ez dago autismoaren oinarrizko sintomak arintzeko tratamendu eraginkorrik.

## **3. MATERIAL ETA METODOAK**

Ikerketa bibliografiko hau egiteko, sarbide publikoa duen PubMed datu basean dauden artikulak erabili dira. Bibliografian aurkeztu diren tituluak aurkitzeko ondorengo hitzak erabili dira: "autism spectrum disorder", "oxytocin" eta "empathy". Ondoren, AND antolatzailea erabili da bilaketa zehatzago bat egin ahal izateko. Kasu horretan "autism spectrum disorder" AND "oxytocin" AND "empathy" erabili da. Horrela, azken hamar urteotan idatzitako 30 artikulua aurkitu dira soilik. Beraz, "autism spectrum disorder" AND "oxytocin" hitzak erabili dira bibliografia osatzeko. Bilaketarekin bat egiten duten artikulua guztien artean,

bakarrik azken hamar urteotan argitaratutakoak hartu dira aintzat. Horrela, 472 artikulua ezberdin aurkitu dira eta horietatik 324 dira gizakietan egindako ikerketei buruzkoak. Azkenik, testu osoa doan dutenak hautatu dira (141 artikulua) eta ingelesez edo gaztelaniaz daudenak hartu dira, guztira 139 artikulua.

Horrela hitz gakoak, antolatzaileak eta adierazitako filtroak erabiliz, ikerketa bibliografiko hau egiteko aurkitutako artikulua horietatik 32 erabili dira (irudia 1). Gainera, interneten doan aurkitutako *Oxytocin and Health* liburuko *Oxytocin and neuroprotective effects* kapitulua ere erabili da lan hau garatzeko.



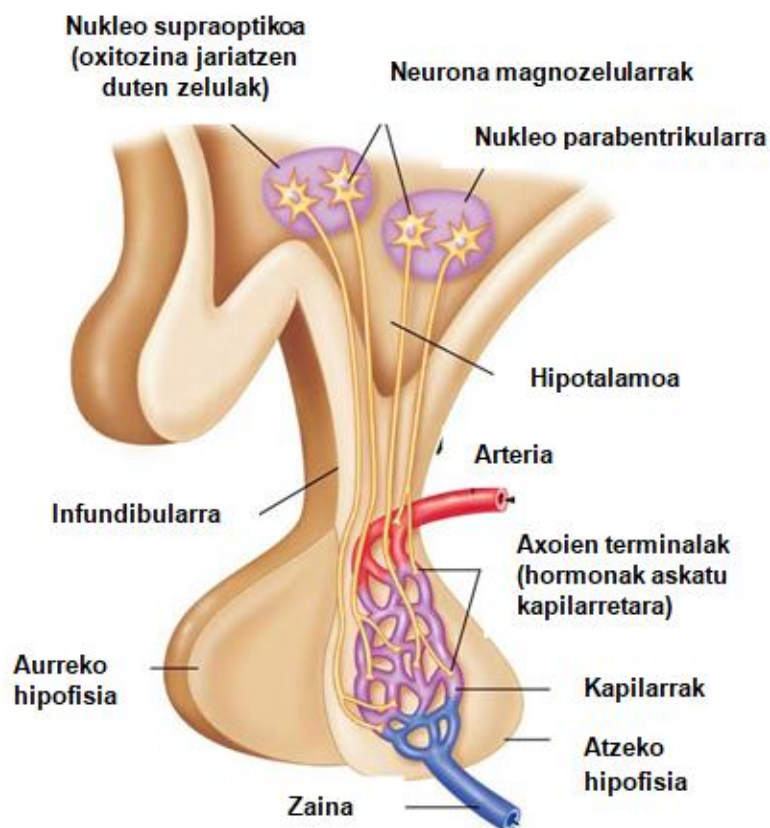
Irudia 1. PubMed datu basean bibliografia jarraitutako pausuen eskema orokorra.

## 4. GARAPENA

### 4.1 Oxitozinaren ekintza mekanismoa eta eraginak

Oxitozina hormona neurohipofisiarioa da; egitura zehaztu zitaion lehenengo hormona peptidoa izan zen, baita lehenengoz kimikoki sintetizatu zena ere (8). Beste hormona neurohipofisiarioa bezala, basopresina, 9 aminoazidoz osatuta dago. Oxitozinaren genea seigarren kromosoman aurkitzen da. Gene hori, hipotalamoan adierazten da batez ere,

zehazki nukleo parabentrikular eta supraoptikoan aurkitzen diren neurona magnozellularretan (hipotalamoan aurkitzen diren zelula neuroendokrinoak) (9). Hipotalamotik hipofisira garraiatzen da, neurohipofisi edo atzeko hipofisira, hemen aurkitzen diren zelulen axoien bidez. Hortik, zirkulazio sistemikora igarotzen da, dagozkion ekintzak betetzeko (irudia 2) (10, 11). Hipotalamoan ez ezik, ehun periferikoek, hala nola, larruazalak, plazentak, areak, giltzurrunak, obulutegiek eta testikuluek ere oxitozina sintetizatu dezakete (12).



**Irudia 2.** Oxitozinaren hipotalamotik hipofisira jariatzearen eskema orokorra (13, moldatuta).

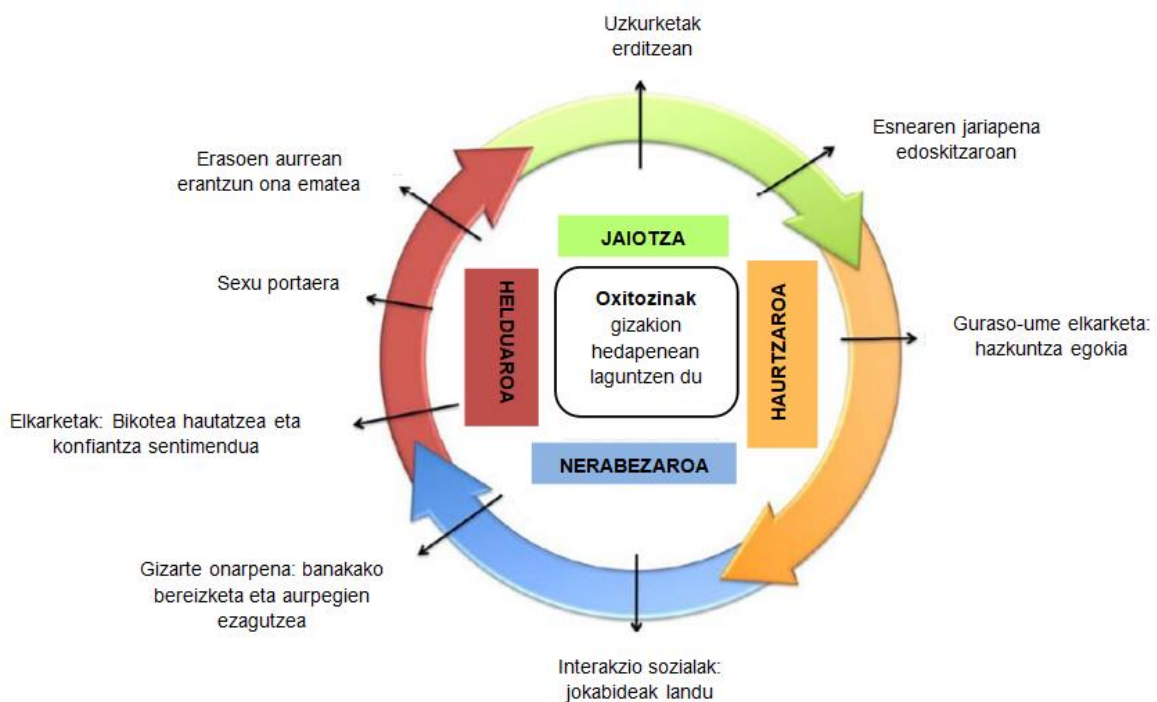
Oxitozinaren efektu neurofisiologikoa, lehenengo animalietan aztertu zen, eta ondoren, gizakietan. Ikusi da, oxitozinaren sintesia eta jariatzea berdin ematen dela animalia espezieen artean, baina neuropeptido horien hartzailen espresioa desberdina dela. Beraz, hori kontuan hartu behar da, animalietan egindako ikerketetatik ondorioak ateratzeko orduan, hau da, animalietatik gizakietara lortutako emaitzak estrapolatzeko orduan (14).

Hainbat jokabide desberdin izan ditzakeen neuropeptidoa da oxitozina. Garunean eragin zentralak ditu, nukleo parabentrikularrean aurkitzen diren neuronen axoiak amigdalara, hipokanpora eta cortex prefrontalera baitoaz (15). Neuromodulatzailerik edo neurotransmisore bezala jokatu dezake, sinapsi guneetan askatuz eta oxitozina hartzailerik aktibatuz nerbio sistema zentralean (16). Horrez gain, beste ehun batzuetara ere garraiatu daitekeenez,

neurohormona bezala jokatu dezake, eragin periferikoak izanez. Alde batetik, erditzean uteroko kontrakzioak eragin ditzake erditzean, eta bestetik, esnearen jariaketa areagotzen du edoskitzaroan (16).

Hori gutxi balitz, azken urteotan ikertutakoaren arabera, oxitozinak aurpegiaren prozesamenduan rol garrantzitsua du, gainontzeko pertsonen emozioak ulertzeko ahalmenean, enpatian eta elkartzeko gaitasunean, baita guraso eta umeen arteko lotura emozionalean ere. Alde batetik, oxitozinak amigdalaren aurkitzen diren neuronak inhibitzen ditu, zehazki kortexeko beldur eremuarekin, hots aurreko kortex zingulatua eta erdiko kortex prefrontalarekin lotzen direnak. Ondorioz, oxitozinak bi eremu horien aktibitatea murrizten du (17). Kontuan izanda amigdalaren hiperaktibitateak gizakion beldur eta mehatxu sozialak eragiten dituela, oxitozinak efektu horiek apaltzen ditu. Beste alde batetik, enpatiarekin eta komunikazioarekin lotura duten garuneko guneak, insula eta talamoak, aktibatzen ditu, eta antsietate eta depresioaren zirkuitu neuronalak inhibitzen ditu (18).

Beraz, esan daiteke oxitozinak gizakion bizi zikloan zehar hainbat etapatan hartzen duela parte, jaiotzen garenetik heldu izatera arte, bitzta osoan zehar sortzen ditugun erlazio emozionaletan parte hartzen baitu (irudia 3) (12).



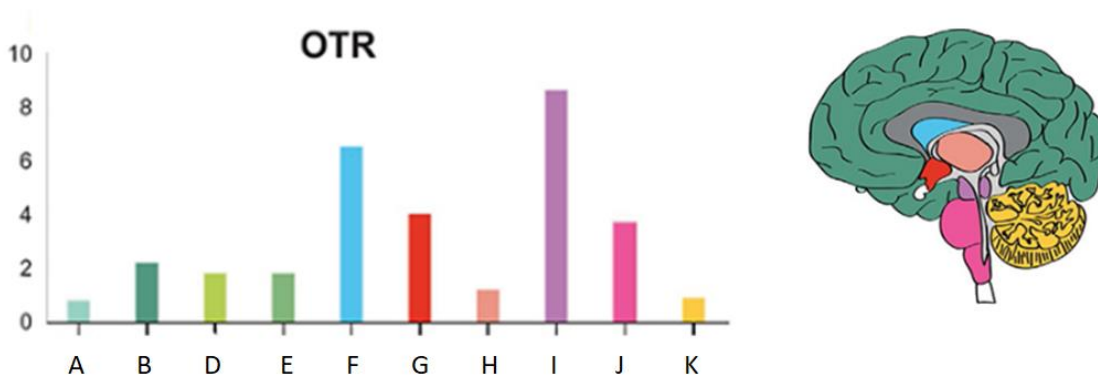
**Irudia 3.** Oxitozinak espeziearen hedapena errazteko portaerei eta fisiologiari eragiten dizkion puntuak biltzen dituen bizi zikloa (12, moldatuta).



## 4.2. Oxitozina hartzalea eta autismoa

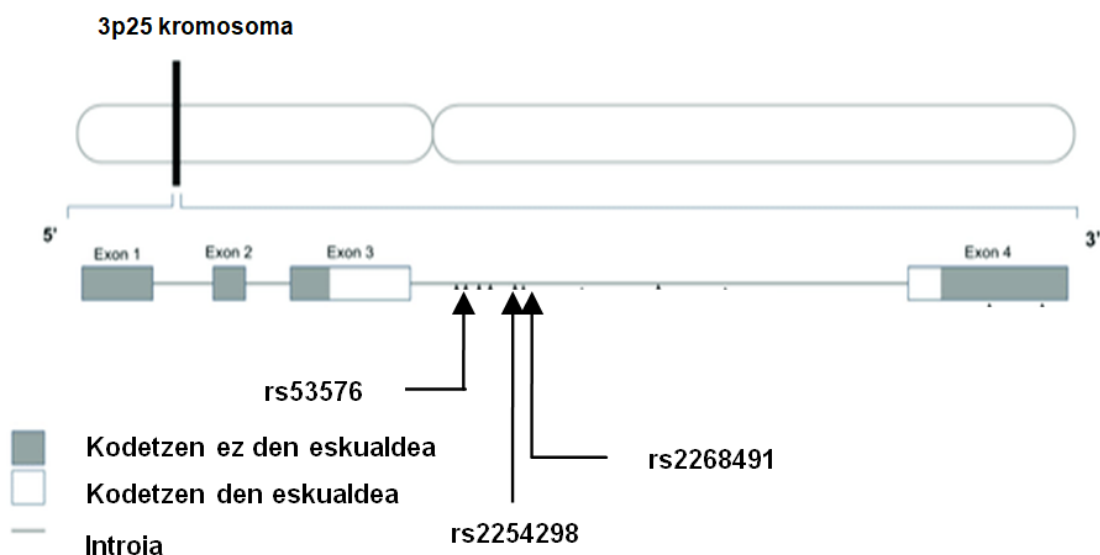
Oxitozina hartzalea kodetzen duen genea hirugarren kromosoman aurkitzen da (7), zehazki 3p25 kromosoma eskualdean, eta 3 introiz eta 4 exoiz osatua dago (19). Hartzalea bera 389 aminoazidoz osatutako polipeptido bat da, mintz zelularra zazpi aldiz zeharkatzen duena eta beraz, G proteinari lotutako hartzale familiako kidea da (2). Neuropeptidoa hartzailera lotzen denean, kaltzioaren mendeko seinalizazio kaskada aktibatzen da, gene desberdinen transkripzioa aktibatzea edo inhibitzea eragiten duena (9).

Oxitozina hartzalearen kokapenari dagokionez, garun osoan zehar aurkitu daiteke, oxitozina ez bezala (17,20). Hala ere, 2021ean argitaratutako artikulu baten arabera, garuneko eremu batzuetan gene horren adierazpen maila handiagoa da, hipotalamoan, mesentzefaloan eta ganglio basaletan hain zuzen (irudia 4) (2,9,20).



**Irudia 4.** Oxitozina hartzalearen genearen adierazpen maila gizakion garunean (20, moldatuta). A) Usaimen eskualdea B) Garuneko kortexa D) Hipokanpoaren eratze gunea E) amigdala F) Ganglio basalak G) Hipotalamo H) Talamoa I) Mesentzefaloa J) Protuberantzia eta muina K) Zerebeloa.

Oxitozinak gure elkartzeko jokabideetan duen eragina ikusita, horren hartzalearen genean egon daitezkeen polimorfismo desberdinek autismoan eragina izan dezaketela ondorioztatu da. Gaur egun, hiru dira autismoarekin erlazionatu diren SNP garrantzitsuenak (irudia 5).



**Irudia 5.** Oxitozina hartzailearen genearen nukleotido bakarrekoko polimorfismoen (SNP) eskema orokorra (21, moldatuta).

Ikerketa batzuen arabera, oxitozina hartzailearen genearen hirugarren introian aurkitzen den rs53576 SNPa (nukleotido bakarrekoko polimorfismoa) ezaugarri psikologikoekin eta estresarekin lotuta dago. 2012an argitaratutako lan baten arabera, A aleloaren eramaileek, A/A edo A/G genotipodunek alegia, joera handiagoa dute antsietatea pairatzeko, trebetasun sozial murriztagoak izateko eta baita osasun mental eskasagoa izateko ere (20,22). Ildo beretik, 9 urte beranduago argitaratutako beste ikerketa baten arabera, A/A genotipodunak bakartiagoak dira, eta G/G genotipoa dutenek berriz, begiak soilik erakusten dituzten gizakien irudietatik emozioak detektatzeko gaitasun handiagoa dute (22). Horrez gain, G/G genotipodunek oxitozinaren administrazio exogenoari hobeto erantzuten diete, eta adibidez, A/A genotipodunei ez bezala, kooperazio soziala hobetzen zaie (19). Gainera, A aleloaren eramaileek enpatia maila txikiagoa erakusten dute, eta amigdalaren aktibazio maila baxuago dute aurpegiaren prozesamenduan (20). Beraz, ondorioztatu daiteke, rs53576 SNPan A/A edo A/G genotipodun banakoek joera handiagoa izan dezaketela autismoa pairatzeko (22).

Oxitozina hartzailearen rs2254298-an deskribatu diren SNPak ere, enpatia kognitiboan zein amigdalaren tamainan eragiten dutenak, autismoarekin erlazionatuta egon daitezkeela uste da. Hala ere, ez dago argi autismoa garatzeko arriskuarekin lotutako aleloa zein izan daitekeen. Izan ere, jatorri asiarreko banakoekin egindako ikerketa gehienek arabera A aleloa da arriskuetsuena, eta kaukasiarrekin egindako ikerketek arabera berriz, G aleloa (2).

2022an argitaratutako artikulu baten arabera, oxitozina hartzailearen rs2268491-an aurkitu daitezkeen SNP desberdinek ere autismoan eragin dezakete. Kasu honetan, T/T genotipo homozigotoaren eramaileek gaixotasuna pairatzeko arrisku handiagoa dute. Hau da, T

aleloaren eramaileak autismoan agertzen diren jokabide sozial murriztekin erlazionatu dira (23). 2019-2020 bitartean Irak-en egindako entsegu kliniko baten arabera, C/T genotipoaren maiztasuna handiagoa da autismoa pairatzen dutenen artean, eta C/C genotipoarena berriz, osasuntsuetan. Gainera, ikerketa horretan bertan aurkitu zuten T aleloaren maiztasuna mutiletan nesken bikoitza dela. Beraz, T aleloa daramatenek oxitozinak bideratzen duen gizarte erantzunetarako garun jarduera konprometituta dutela ondorioztatuz, azal liteke neurri batean zergatik autismoa arruntagoa den gizonezkoetan, edota zergatik autismoa pairatzen duten emakumeen fenotipoa gizonezkoena baino arinagoa den. Litekeena da T aleloa daukaten banakoek oxitozinarekin lotutako mekanismoren bat kaltetua izatea, eta horren ondorioz, autismoa gailentzea (23).

Azkenik, aipatzekoa da animalietan egindako esperimentu desberdinetan lortutako emaitzen arabera, oxitozina hartzaillearen genea falta zaien saguek adibidez sozializazio gabeziak erakusten dituztela. Beraz, esan daiteke oxitozina hartzaillearen genearen adierazpena murriztuta izateak ere, jokabide sozialetan eragina duela (9).

#### **4.3 Oxitozinak duen eragina gizakion elkartzeko gaitasunean**

Arestian aipatu bezala, oxitozinak efektu zentralak zein periferikoak eragiten ditu. Baina, gizakiok elkartzeko dugun gaitasunean oxitozinak duen eragina aztertzeko, neuropeptidoak garunean duen portaera aztertu behar da, hau da, eragin zentrala da ikertu beharrekoa.

Hainbat ikerketen arabera, oxitozinak sexu harremanetan, gizarte onarpenean, bikoteen arteko lotura emozionaletan zein antsietatean paper garrantzitsua izan dezake. Baina eragin horiek ulertzeko, ezinbestekoa da jakitea non aurkitzen diren oxitozina hartzailleak, eta hartzaille horien aktibazioak edo inhibizioak zer nolako ondorioak dituen (17). Oxitozina hartzailleak nerbio sistema zentrolean aurkitzen dira, amigdalari esaterako. Amigdala emozio desberdinei ematen zaien erantzunaz eta kontrolaz arduratzen da. Beraz, garrantzitsua izango da, oxitozinak hemen duen eragina, enpatiarenean eta gizakien arteko komunikazioaren zein erlazioen ikuspuntutik (18). Hala ere, oraingoz ez dira oso ondo ezagutzen gizakietan oxitozinaren ekintzaren azpitik dauden mekanismoak (24).

Oxitozinak komunikazioan eta enpatian duen eragina aztertzeko asmoz, besteak beste oxitozinarik ekoizten ez duten sagu eta arratoiak erabili dira (*knock-out* animaliak). Memori sozialean gabeziak izateaz gain, animalia horiek oldarkorrak dira, baina lortutako emaitzen arabera, ezaugarri horiek murriztu egiten dira oxitozina modu exogenoan jasoz gero (9). Gainera, animalietan egin diren ikerketen bidez oxitozinak eragin antsiolitiko eta jokabide "pro-soziala" (gainontzekoentzat onuragarria izan daitekeen jokabidea) duela ondorioztatu da (10). Ugaztunetan, garuneko oxitozina igoerak gainontzekoekin loturak

sortzeko jarrerak ugaritzen ditu, eta lotura sozialak eratzen laguntzen du animalia eta gizakien artean (12).

Emitza horiek ikusirik, neuropeptidoak gizakietan izan ditzakeen eraginak aztertzerantz bultzatu ditu ikertzaile asko. Hasieran, oxitozinaren garuneko mekanismoak ulertzeko asmoz, erresonantzia magnetiko funtzionalaren bidezko irudiak aztertu ziren. Oxitozinak amigdalaren duen eragina ikusirik, irudi horiek oxitozinak mehatxu eta beldurren aurrean duen eraginetan zentratu ziren. Ikerketa desberdinetatik lortutako emaitzak, 2014ean idatzitako berrikuspen batean bildu ziren, eta horren arabera, oxitozinak seinale negatiboen bidez sortutako estresa murrizten du, amigdalaren erantzuna murriztuz. Esan daiteke, emitza horiek animalietan ikusitakoarekin bat datozeela, beraz, oxitozinak beldurrak sortzen dituen jokabideak murrizten ditu (24).

Horrez gain, oxitozinak gizakietan konfiantza eta eskuzabaltasuna handitzen du, enpatia kognitiboa eta emozionala, hau da, egoera bati lotutako besteen emozioak zehaztasunez azaldu, aurreikusi eta interpretatzeko gaitasunak, indartzearekin batera. Emitza horiekin bat, jokabide sozial murriztuak dituzten pertsonen, oxitozina maila endogeno txikiagoa daukatela behatu da (12).

Hain zuzen ere, gizakietan oxitozinak dituen eraginak edo efektuak ikertzeko asmoz, azken urteotan, neuropeptidoa modu exogenoan administratu da gizakietan zein animalietan egindako entsegu kliniko desberdinetan. Entsegu horietan, oxitozinaren administrazioa sudur bidezkoa izan ohi da, eta kontuan hartu behar da administrazioaren eraginkortasuna, faktore desberdinen mende dagoela; sexua, atxikimendu estiloa eta haurtzaroko esperientziak, besteak beste. 2021ean argitaratutako entsegu kliniko bateko emaitzen arabera, oxitozina sudur-barnetik administratuz gero, pertsona osasuntsuetan gainontzekoen emozioak ulertzeko eta partekatzeko ahalmena hobetzen da. Beraz, insula eta amigdala itu farmakologiko garrantzitsuak izan daitezke, oxitozinak estimulu sozialei amigdalak ematen dien erantzuna moldatzen baitu (20).

#### **4.4 Oxitozina autismoaren tratamendu bezala**

Gaur egun, autismoa pairatzen duten pazienteetan psikofarmakoterapia eta polimedikazioa erabiltzen dira tratamendu bezala, eta gehienetan antipsikotikoak preskribatzen zaizkie. Baina, farmako horiek ez dute inongo eraginik gaixoen komunikatzeko zailtasunetan eta enpatia faltan (25).

Autismoaren tratamendu bezala gehien ikertu diren farmakoak antipsikotiko tipikoak dira, lehenengo belaunaldikoak hain zuzen (halopurinol, esaterako). Farmako horiek

hiperaktibitatea, mugimendu estereotipatuak eta agresibitatea murrizten dute. 90eko hamarkadara arte, autismoaren kontra gehien preskribatutako farmakoak izan ziren, baina horien eragin desiragaitzen ondorioz, bigarren belaunaldiko antipsikotikoak edo antipsikotiko atipikoak (aripiprazol, risperidona) sintetizatu ziren eta gaur egun, horiek dira gehien erabiltzen direnak (26). Bigarren belaunaldiko farmako horiek mugimendu estereotipatu eta errepikakorren aurka eraginkorrak dira, baina debora tarte mugatu baterako. Izan ere, tratamendua asko luzatzen denean, eraginkortasuna galtzen dute (27).

Gaur gaurkoz, autismoaren tratamendurako erabiltzen diren farmakoek ez dituzte gaixotasunaren sintoma guztiak hobetzen, enpatia faltan eta komunikatzeko zailtasunetan ez baitute eraginik. Hain justu, oxitozinak sintoma horietan izan dezakeen rola ikusirik, tratamendu bezala erabilgarria izan daitekeela uste da. Gainera, arestian esan bezala, autismoa pairatzen dutenek oxitozinaren maila plasmaticoak gutxituta dituzte, eta kortexean oxitozina hartzailea ere behar baino gutxiago adierazten dute. Hori dela eta, oxitozina exogenoki hartzea gaixo horiendako onuragarria izatea espero da (22).

Azken urteotan, gizakietan oxitozina exogenoak izan dezakeen eragina ikusteko egindako ikerketa kopurua asko igo da. Oxitozinaren eragina neurtzeko modurik egokiena edo zehatzena metodo inbasiboak erabiltzea izango litzateke, hala nola, garun-barneko mikrodialisa, gene *knock-out*-ak eta birus bidezko gene transferentziak. Baina metodo inbasibo horiek ezin direnez gizakiekin egindako ikerketetan aplikatu, metodo alternatiboak bilatzea ezinbesteko da (10).

Pertsonekin egindako ikerketetan, oxitozina sudur-barnetik administratzen da, horrela neuropeptidoak sudur barneko bulboa zeharkatu eta nerbio sistema zentralera igarotzen da zuzenean, bere efektuak eginez. Gainera, zati bat zirkulazio sistemara doa, eta horrek aldi berean, oxitozinaren askapen endogenoa eragin dezake (17). Aho bideko administrazioa edo zain barnekoa erabiliz gero, neuropeptidoak ez luke hezi hematoentzefaliko zeharkatuko eta ez litzateke garunera iritsiko. Kasu horretan soilik eragin periferikoak lortuko lirateke, eta autismoaren tratamendurako efektu horiek ez dira interesgarriak izango (10).

2014an, neuropeptidoaren administrazio bakarraren eragina aztertzeko asmoz, Aoki Y eta lankideek (28) lehenengo, kasu kontrol bat burutu zuten. Hemen, autismoa pairatzen dutenen garunaren aktibazioa pertsona osasuntsuekin alderatu zuten erresonantzia magnetiko nuklear funtzional bidez lortutako irudiak alderatuz, partaideek test psikologiko bat burutzen zuten bitartean. Horrela, insulak gizakiok enpatizatzeke dugun gaitasunean eragiten duela ondorioztatu zen, eta autismoa pairatzen dutenen kasuan, insularen aktibazioa murriztuta dagoela ikusi zen. Ondoren, autismoaren tratamendu bezala

oxitozinaren dosi bakarrak duen eragina ikusteko, autismoa zuten 20 paziente ikertu zituzten entsegu kliniko batean, eta honako ondorioak atera zituzten: (i) Oxitozinaren dosi bakarra sudur-barnetik administratuz gero, jokabide defizitak eta neuronalak berreskuratzen dituzte. (ii) Zuzeneko emozioen estimulu gabe, emozioak ulertzeko gaitasuna hobetzen da, eta baita jokabide sozialak ere. (iii) Azkenik, oxitozinaren tratamenduari esker, insularen aktibitatea areagotzen da, enpatiarekin lotutako garuneko eskualdea izanik. Baina kontuan hartu behar da, ikerketa honen emaitzak soilik funtzionamendu altuko autismoa pairatzen dutenen artean lortu direla, hau da, espektratu autistaren barruan sintoma arinak dituztenak. Beraz, hori entsegu klinikoaren muga bat izango da (28).

Hala ere, oxitozinaren dosi bakarra administratuz egindako ikerketa desberdinetan lortutako emaitzak alderatuz gero, oxitozinaren eraginkortasuna ezbaian dago, emaitza kontrajarriak ikusten baitira. Adibidez, N. Marsh eta lankideek (20) 2021ean entsegu kliniko bat burutu zuten. Zorizko ikerketa bat izan zen, itsu bikoitza eta parte hartzaile guztiak 15-33 urte bitarteko gizonezko autistak ziren. Entsegu kliniko horretan, oxitozinaren dosi bakarra plazeboarekin alderatu zen. Batetik, pazienteei oxitozina hartzailearen genearen rs53576 genotipoa aztertu zitzaizkien, eta bestetik, erresonantzia nuklear magnetiko funtzionalaren bidez lortutako irudiekin, oxitozinaren ituak diren garuneko eremuak aztertu zituzten, amigdala eta insula besteak beste, oxitozinaren edo plazeboaren administrazioaren aurretik eta ondoren. Lortutako emaitzen arabera, beldur estimuluen aurrean oxitozinak amigdala aktibatzen du, baina aldaketa minimoak agertzen direnez, ez dira esanguratsuak. Gainera, rs53576 SNPak ez du oxitozinaren erantzunean eraginik erakusten, eta oxitozina hartzailearako genean agertzen diren genotipoek ez dute oxitozinaren tratamenduan eragiten. Hala ere, agian erabilitako oxitozinaren dosia txikiegia izan zen garuneko prozesuetan eta sozializatzeko gaitasunean aldaketak ikusteko, eta erabilitako lagina oso homogeneoa zenez, lortutako emaitzak ez dira autismoaren fenotipo heterogeneoarentzako adierazgarriak izango (20).

Oxitozinaren dosi bakarreko administrazioaren bidez, azterketa desberdinetan autismoaren sintoma sozialak aldi baterako hobetzen direla ikusi arren, ez dago argi egunerokotasunean lagungarria izango den ala ez. Hau jakiteko, indibiduen epe luzeko behaketak egin beharko liriteke oxitozinaren administrazio jarrai batekin. Beraz, Watanabe T. eta lankideek (29), zorizko entsegu kliniko bat egin zuten, autismoa zuten 20 gizonezko hautatu zituzten entsegurako eta batzuei oxitozina administratu zitzaizkien eta beste batzuei berriz, plazeboa. Lortutako emaitzek iradokitzen dute, oxitozina sudur-barnetik 6 astez hartzeak autismoaren sintoma nagusiak klinikoki arindu ditzakeela, esaterako erantzun konduktualak (espresio desberdinak ulertzeko gaitasuna, emozioen espresioa), garunaren jardura hobetzearekin

batera. Baina, 6 asteko dosi errepikakorrek horiek, dosi bakarreko saiakuntzetan lortutako efektuak ez zituen handitu, mantendu baizik. Oxitozinaren administrazioak, kognizio soziala, lankidetzeta eta talde barruko konfiantza handitzen zituela ondorioztatu zen. Beraz, emaitza horiek etorkizunerako interesgarriak izan daitezke, oxitozinak duen eragina ikusi baita. Hala ere, erabilitako lagin tamaina nahiko txikia da, eta horrek lortutako emaitzak mugatu ditzake (29).

Oxitozinaren dosi errepikakorrek beraz, neuropeptidoaren eraginkortasuna mugatzen dutela ondorioztatu daiteke, eta hori ez da bat ere komenigarria oxitozina tratamendu gisa erabili nahi bada. Hori dela eta, eraginkortasunaren murrizpen horren atzean dauden mekanismoak ezagutzea eta horiek ekiditea beharrezkoa izango da oxitozina autismoaren sintomak arintzeko tratamendu gisa erabili ahal izateko. Ikertzaileek uste dute, sistema glutamatergikoa, NMDA hartzailera barne, inplikaturik egon daitekeela oxitozinaren dosi errepikatuen eraginkortasunaren jaitsiera horretan. Beraz, Kato Y. eta lankideek (30) egindako zorizko entsegu kliniko batetan, autismoa zuten eta 6 astez oxitozina dosi errepikatuak edota plazeboa jaso zuten gizonezkoak ikertu zituzten, mekanismo horiek ezagutzeko asmoz. Partaideen odol periferikoa eta autismoaren behaketa bidezko diagnostiko programa (ADOS, autismoa duten pertsonentzako komunikazioa, gizarte interakzioa eta jolasaren edo material desberdinen erabilera irudimentsua ebaluatzeko) erabili ziren emaitzak interpretatzeko. Odol periferikoaren laginak, oxitozinaren lehenengo administrazioa baino lehenago eta azken administrazioaren ondoren hartu ziren, oxitozinak odolean hainbat metabolitoetan izan ditzakeen eraginak ikusteko, DMG barne. Entsegu kliniko horretatik ondorioztatu zuten, oxitozina eta DMG (N,N-dimetil glizina) edo NMDA hartzaileren modulatuzaileak (hartzaille glutamatergiko mota bat) dituen terapia bikoitz bat erabilgarria izan daitekeela autismoaren tratamendu bezala. Oxitozina exogenoki hartzeak, DMG mailak igotzen ditu eta horrek, NMDA hartzaileren agonista bezala jokatzen du, oxitozinaren garuneko jariaketa eraginez. Baina lortutako emaitzen arabera, oxitozina modu kroniko batean hartzean, DMGaren igoerak ez du efektu agonista hori lortzen. Ondorioz, oxitozinaren mailak jaisten dira, eta baita, horrek izan dezakeen eragina ere, tratamenduaren eraginkortasuna murriztuz. Ondorioztatu zuten, oxitozinaren eraginkortasunaren murrizketa hori, NMDA hartzaileren mekanismoaren bidezkoa dela. Emaitza horiek, animalietan egindako entseguetan ere ikusi dira (30). Adibidez, saguetan egindako entsegu baten arabera, NMDA hartzaileren funtzioa murriztuta izateak, autismoa garatzeko arrisku faktorea izan daiteke (31). Beraz, etorkizunerako baliagarria izan daiteke terapia bikoitz hori aztertzen jarraitzea (30).

2011-2013 urte bitartean egindako II faseko entsegu kliniko baten arabera, oxitozinaren eragina dosi mendekoa da. Izan ere, dosi desberdinak aztertu zituzten eta plazeboarekin

alderatu zituzten. Lortutako emaitzen arabera, oxitozinaren 21 UI edo gehiago egunero hartuz gero 12 astetan zehar, pazienteen ulertzeko gaitasuna gehiago handitzen zen, dosi hori baino gutxiago hartu zutenekin alderatuta. Hala ere, entsegu horrek muga batzuk ditu. Alde batetik, ez da administratu daitekeen oxitozinaren dosi altuena ezagutzen eta ezta denborak izan dezakeen eragina ere. Saguetan egindako ikerketa baten arabera, oxitozinaren tratamendu kroniko batek ez ditu autismoan agertu daitezkeen sintomak hobetzen. Beraz, beharrezkoa litzateke oxitozinaren administrazioaren segurtasuna eta eraginkortasuna aztertzea denbora-tarte desberdinetan. Beste alde batetik, erabilitako partaide kopurua txikia izan zen, beraz ezin izan zuten ondo aztertu oxitozinaren genean dauden polimorfismoen edo sexuaren eta neuropeptido honen eraginaren arteko erlazioa. Azkenik, ez zen oxitozinaren odoleko kontzentrazioan aldaketa garrantzitsurik aurkitu (32).

2019an egindako meta-analisi baten arabera, oxitozinak ez du eragin esanguratsurik autismoan agertu daitezkeen mugimendu errepikakorren tratamendu bezala. Nahiz eta oxitozinaren administrazioarekin plazeboarekin baino emaitza hobekak lortu, ondorioztatu zuten aldaketa hori ez zela adierazgarria (27).

Azkenik, egindako entsegu kliniko desberdinen emaitzak ikusirik, esan daiteke oxitozina ez dela autismoaren tratamendu bezala hasieran uste zen bezain eraginkorra. Nahiz eta entsegu batzuetan lortutako emaitzetan neuropeptido hori sintomak arintzeko onuragarria izan daitekeela ikusi, beste batzuetan ez baita aldaketa esanguratsurik agertu. Baina, ikerketa baten arabera, agian oxitozinaren kontzentrazio periferikoa eta oxitozina hartzailearen geneko SNPak, biomarkatzaile bezala erabili daitezke autismoaren diagnostikorako eta baita gaixotasunaren larritasuna jakiteko ere (23). Lortutako emaitzen arabera, sintoma arinak dituzten autistek eta rs2268491 SNPrako T/T genotipoa dutenek, oxitozinaren kontzentrazio periferikoa altuagoa dute. Oxitozina hartzailea eta autismoa atalean aipatu bezala, SNP horretako T/T genotipoaren eramaileek autismoa garatzeko arrisku handiago dute. Uste da, maila periferiko horren igoeraren atzean, konpentsazio mekanismoren bat dagoela. Hori horrela, garunean oxitozina maila baxuagoak izango dituztenez, maila periferiko altuagoa izango dute eta maila hori, autismoa diagnostikatzeko biomarkatzaile bezala erabili daiteke. Gainera, neuropeptidoaren maila periferikoko igoerak, autismoaren sintoma batzuetan lagundu dezake, aurpegiaren espresioak ulertzeko esaterako (23).



## 5. ONDORIOAK

Autismoa oso ezaugarri konplexuak dituen gaixotasuna da, izan ere, heterogeneotasun biologiko eta fenotipiko handi du, bai sintomatikoki eta baita etiologikoki ere. Ondorioz, gaixotasun horren tratamendu eraginkor bat bilatzea eta garatzea zaila da. Oxitozinak autismoan murriztuta agertzen diren jokabide sozialetan eta mugimendu errepikakorretan eragina erakutsi duenez, neuropeptido horren eta autismoaren patogenesisian lotura bat dagoela esan daiteke (7).

Hainbat entsegu kliniko egin dira animalia zein gizakietan oxitozina sudur-barnetik administratuz lortzen diren eraginak ikusteko, eta baita autismoa duten pertsonetan duen efektua ikusteko. Hala ere, lortutako emaitzak kontraesankorrak dira eta beraz, oraindik ikertzen jarraitu beharko da, ondorio argi bat izateko (33).

Gainera, ez da oraindik dosi maximoa zein den ezagutzen, ezta zein dosi litzatekeen egokiena autismoaren tratamendurako ere. Ikertzaileek uste dute, autismoa bizitza osoan zehar eragiten duen gaixotasuna denez, oxitozinaren tratamendurekin edo eraginkorra izan daitekeen beste edozein tratamendurekin zenbat eta azkarrago hasi hobeto dela, autismoaren sintomak murrizteko eta eraginkortasun handiena lortzeko. Baina kasu horretan, kontuz ibili behar da, umeetan metabolismoa eta irazketa prozesuak ez baitituzte guztiz garatuta (23).

Egindako ikerketetan ez da oxitozinak eragindako ondorio desiragaitz larririk deskribatu; emakumeetan ez da uteroko kontrakziorik sortzen ezta galaktoorea edo amenorrearik ere. Beraz, esan daiteke administrazio bide egokiena izango litzatekeela sudur-barnekoa, eragin periferiko larririk ez sortzeko.

Aipatzekoa da, gaur egun egin diren ikerketa gehienak, autismoa pairatzen duten gizonezkoetan egin direla, eta gaixotasuna emakumezkoetan ere agertzen dela. Beraz, lortutako emaitzak agian ez dira baliagarriak izango emakumeentzako. Gainera, autismoa oso goiz detektatzen den gaixotasuna da, hau da, haurtzaroan. Ondorioz, 2018ko berrikuspen baten aipatzen den bezala onena oxitozinaren tratamendua haurtzaroan ematea bada, adin horretakoekin ere ikerketa gehiago egin beharko lirateke (1).

Guztia laburbilduz, oso zaila da autismoaren sintoma guztientzat tratamendu eraginkor bakarra egotea, oso heterogeneoa den gaixotasuna baita. Gainera, nahiz eta oxitozinak gizakion jokabidean dituen eraginak ikusi, autismoaren tratamendu gisa erabiltzeko lortutako emaitzak ez dira aurreikusten zirenak izan, hau da, ez da autismoaren sintomak arintzeko uste bezain eraginkorra izango. Ondorioz, gaixotasun horrentzat tratamendu eraginkor bat

aurkitzeko asmoz, egokia izango litzateke oxitozina beste farmako batzuekin konbinatzea, erantzun sinergikoak bilatzeko asmoz eta gaixotasunaren sintoma guztiak tratatzeko asmoz, aurreko atalean aipatutako NMDA modulatzaileekin adibidez.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Yamasue H, Domes G. Oxytocin and autism spectrum disorders. *Curr Topics Behav Neurosci* [internet]. 2017 [2022ko martxoan kontsultatua]; 35: 449-466. Hemen eskuragarri: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2017\\_24](https://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2017_24)
2. Yamasue H. Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain Dev* [internet]. 2013 [2022ko martxoan kontsultatua]; 35 (2): 111-118. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22986294/>
3. Harmsen I. E. Emphaty in autism spectrum disorder. *Jour autism Dev disor* [internet]. 2019 [2022ko apirilean kontsultatua]; 49: 3939-3955. Hemen eskuragarri: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-019-04087-w>
4. Wagner S, Harony-Nicolas H. Oxytocin and animal models for autism spectrum disorder. *Curr Topics Behav Neurosci* [internet]. 2017 [2022ko martxoan kontsultatua]; 35: 213-237. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28864977/>
5. Arberas C, Ruggieri V. Autismo. Aspectos genéticos y biológicos. *Med* [internet]. 2019 [2022ko martxoan kontsultatua]; 79: 16-21. Hemen eskuragarri: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/30776274.pdf>
6. Peñagarikano O. Oxytocin in animal models of autism spectrum disorder. *Dev Neurobiol* [internet]. 2017 [2022ko martxoan kontsultatua]; 77(2): 202-213. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603327/>
7. Vanya M, Szucs S, Vetro A, Bartfai G. The potential role of oxytocin and perinatal factors in the pathogenesis of autism spectrum disorders-review of the literature. *Psychiatry Research* [internet]. 2017 [2022ko apirilean kontsultatuta]; 247: 288-290. Hemen eskuragarri: [https://core.ac.uk/reader/187153910?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/187153910?utm_source=linkout)
8. Gimpl G, Fahrenholz. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* [internet]. 2001 [2022ko apirilean kontsultatua]; 81 (2): 629-683. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274341/>

9. Borie AM, Theofanopoulou C, Andari E. The promiscuity of the oxytocin-vasopressin systems and their involvement in autism spectrum disorder. *Hand Clin Neurol* [internet]. 2021 [2022ko apirilean kontsultatua]; 182: 121-140. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34266588/>
10. Marsh N, Marsh AA, Lee MR, Hurlemann R. Oxytocin and neurobiology of prosocial behavior. *Neuroscientist* [internet]. 2021 [2022ko martxoan kontsultatua]; 27(6): 604-619. Hemen eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8640275/>
11. Swain JE, Konrath S, Dayton CJ, Finegood ED, Ho SS. Toward a neuroscience of interactive parent-infant dyad empathy. *Behav Brain Sci* [internet]. 2013 [2022ko apirilean kontsultatua]; 36(4): 438-439. Hemen eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323376/>
12. Wu W, Kostoglou-Athanassiou I. Oxytocin and Health [internet]. 2021 [2022ko apirilean kontsultatua]. Hemen eskuragarri: <https://www.intechopen.com/books/10464>
13. Biayna J. Cuando mis hormonas dicen “te quiero”. *Principia* [internet]. 2015 [2022ko apirilean kontsultatua]. Hemen eskuragarri: <https://principia.io/2015/04/02/cuando-mis-hormonas-dicen-te-quiero.ljU3lg/>
14. Wigton R, Radua J, Allen P, Averbeck B, Meyer-lindenber A, McGuire P et al. Neurophysiological effects of acute oxytocin administration: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* [internet]. 2015 [2022ko apirilean kontsultatua]; 40(1): E1-E22. Hemen eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4275335/>
15. Peñagarikano O, Lázaro MT, Lu XH, Gordon A, Dong H, Lam HA et al. Exogenous and evoked oxytocin restores social behavior in the Cntnap2 mouse model of autism. *Sci Transl Med* [internet]. 2015 [2022ko apirilean kontsultatua]; 7(271): 271-278. Hemen eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4498455/>
16. Donaldson ZR, Young LJ. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science* [internet]. 2008 [2022ko martxoan kontsultatua]; 322: 900-904. Hemen eskuragarri: [https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2001.81.2.629?rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org](https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2001.81.2.629?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org)
17. Jones C, Barrera I, Brothers S, Ring R eta Wahlestedt C. Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci* [internet]. 2017 [2022ko apirilean kontsultatua]; 19(2):193-201. Hemen eskuragarri: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2017.19.2/cjones>

18. Riem MME, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MAS, Vermeiren RRJM et al. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* [internet]. 2012 [2022ko apirilean kontsultatua]; 70(3): 291-297. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470595/#:~:text=Conclusions%3A%20Our%20findings%20suggest%20that,in%20regions%20involved%20in%20empathy>
19. Zhang R, Zhang HF, Han JS, Han SP. Genes related to oxytocin and arginine-vasopressin pathways: associations with autism spectrum disorders. *Neurosci Bull* [internet]. 2017 [2022ko apirilean kontsultatua]; 33(2): 238-246. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28283809/>
20. Mayer AV, Wermter AK, Stroth S, Aletor P, Haberhausen M, Stehr T et al. Randomized clinical trial shows no substantial modulation of empathy-related neural activation by intranasal oxytocin in autism. *Sci Rep* [internet]. 2021 [2022ko apirilean kontsultatua]; 11(1):15056. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34301983/>
21. Cataldo I, Azhari A eta Esposito G. A review of oxytocin and arginine-vasopressin receptors and their modulation of autism spectrum disorder. *Front Mol Neurosci* [internet]. 2018 [2022ko apirilean kontsultatua]; 11: 27. Hemen eskuragarri: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00027/full>
22. Saphire-Bernstein S, Way BM, Kim HS, Sherman DK eta Taylor SE. Oxytocin receptor gene (OXTR) is related to psychological resources. *Proc Natl Acad Sci U S A* [internet]. 2012 [2022ko apirilean kontsultatua]; 108 (37): 15118-15122. Hemen eskuragarri: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174632/>
23. Al-Ali Z, Yassen AA, Al-Dujaili A, Al-Karaquilly AJ, McAllister KA eta Jumaah AS. The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control paediatric study in Iraq with personalized medicine implications. *PLoS One* [internet]. 2022 [2022ko apirilean kontsultatua]; 17(3). Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35316293/>
24. Kanat M, Heinrichs M eta Domes G. Oxytocin and the social brain: neural mechanisms and perspectives in human research. *Brain Res* [internet]. 2014 [2022ko apirilean kontsultatua]; 1580: 160-171. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24216134/>
25. Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY. An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* [internet]. 2018 [2022ko apirilean

konsultatua]; 30(1): 78-95. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29693461/#:~:text=Currently%2C%20only%20risperidone%20and%20aripiprazole,ASD%20in%20children%20and%20adolescents.>

26. Persico AM, Ricciardello A eta Cucinotta F. The psychopharmacology of autism spectrum disorder and Rett syndrome. *Handb Clin Neurol* [internet]. 2019 [2022ko apirilean konsultatua]; 165: 391-414. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31727226/>

27. Zhou MS, Nasir M, Farhat L, Kook M, Artukoglu BB eta Bloch MH. Meta-analysis: Pharmacologic treatment of restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [internet]. 2021 [2022ko apirilean konsultatua]; 60(1): 35-45. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387445/>

28. Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo H, Iwashiro N et al. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain* [internet]. 2014 [2022ko apirilean konsultatua]; 137(11): 3073-3086. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25149412/#:~:text=Abstract,facial%20expression%20and%20voice%20prosody.>

29. Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, Aoki Y, Iwashiro N, Tatsunobu N et al. Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain* [internet]. 2015 [2022ko apirilean konsultatua]; 138(11): 3400-3412. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26336909/#:~:text=Data%20obtained%20from%2018%20participants,%2C%20Cohen's%20d%20%3D%200.78>

30. Kato Y, Kuwabara H, Okada T, Munesue T, Benner S, Kuroda M et al. Oxytocin-induced increase in N,N-dimethylglycine and time course of changes in oxytocin efficacy for autism social core symptoms. *Mol Autism* [internet]. 2021 [2022ko apirilean konsultatua]; 12(1): 15. Hemen eskuragarri: <https://molecularautism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13229-021-00423-z>

31. Won H, Lee HR, Gee HY, Mah W, Kim JI, Lee J et al. Autistic-like social behaviour in SHANK2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function. *Nature* [internet]. 2012 [2022ko apirilean konsultatua]; 486(7402): 261-265. Hemen eskuragarri: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699620/>

32. Kosaka H, Okomoto Y, Munesue T, Yamasue H, Inohara K, Fujioka T et al. Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. *Transl Psychiatry* [internet]. 2016

[2022ko apirilean kontsultatua]; 6(8): e872. Hemen eskuragari:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5022092/>

33. Yamasue H. Promising evidence and remaining issues regarding the clinical application of oxytocin in autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* [internet]. 2016 [2022ko apirilean kontsultatua]; 70(2): 89-99. Hemen eskuragari:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394796/>