



ETIOLOGÍA Y APLICACIONES DE LA GENÉTICA MOLECULAR EN AUTISMO

Fariña, L.¹; Galli, E.¹; Lazo, M.¹; Mattei, L.¹

Orientador: Raggio, V.²

Departamento de Genética, Facultad de Medicina - UdelaR

¹Bachilleres de la Carrera Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, UdelaR.

²Profesor Agregado del Depto. de Genética, Facultad de Medicina, UdelaR. Doctor en Medicina.

INDICE

RESUMEN	3
FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA.....	3
OBJETIVO GENERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
METODOLOGÍA.....	5
INTRODUCCIÓN	6
RESULTADOS	11
Etiología.....	11
Estudios familiares y de gemelos	11
Factores de riesgo	12
Genes relacionados	12
Heterogeneidad genética en TEA.....	14
Rol de modificaciones epigenéticas en TEA.....	16
Superposición etiopatogénica del autismo con otras afecciones	18
Aplicaciones Clínicas.....	21
Diagnóstico genético	21
Tratamiento.....	23
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	26
AGRADECIMIENTOS.....	32
ANEXOS	32

RESUMEN

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son un grupo de trastornos neuropsiquiátricos muy heterogéneos tanto en su fenotipo como en su etiología. La importancia del tema radica en el aumento de la prevalencia, siendo actualmente la prevalencia mundial de 60 a 90 cada 10.000. En Uruguay no contamos con datos epidemiológicos sobre estos y otros trastornos del desarrollo pero se estima aproximadamente entre 6 a 7 casos cada 1000 personas. El siguiente trabajo monográfico intenta actualizar sobre la etiología, diagnóstico y aplicaciones de la genética molecular en los Trastornos del Espectro Autista con el fin de contribuir a la comprensión de los mismos, generando una posible herramienta para los profesionales de la salud. Estos trastornos son uno de los cuadros de la psiquiatría infantil con mayor impacto familiar y es de destacar la importancia del componente genético en su etiología. Se ha puesto en evidencia tanto en estudios clásicos de genética como a través de las nuevas tecnologías como GWAS, *microarrays* y secuenciación del genoma completo el rol que juega la genética en la etiología de dichos trastornos. El conocimiento de la base genética que subyace a los TEA posibilita la detección de casos de acuerdo a un perfil genético que ayudara a encontrar grupos con fenotipos similares. Esto permitirá en un futuro poder pensar medidas de prevención, realizar diagnósticos precoces y dirigir el tratamiento de acuerdo a su base etiológica, lo que tendrá mayor impacto en el pronóstico de estos pacientes.

FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son un grupo de trastornos neuropsiquiátricos muy heterogéneos tanto en su fenotipo como en su etiología, dentro de los cuales se encuentra el trastorno autista, el síndrome de Asperger, y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado.

La importancia del tema radica en el aumento de la prevalencia, siendo actualmente la prevalencia mundial de 60 a 90 cada 10.000 (1)(2)(3)(4)(5). En Uruguay no contamos con datos epidemiológicos sobre estos y otros trastornos del desarrollo pero se estima aproximadamente entre 6 a 7 casos cada 1000

personas (6). Este aumento de la prevalencia puede deberse a una mayor concientización y acceso a la información por parte de la población sobre esta patología, a cambios en los criterios diagnósticos, a factores ambientales y cambios en el estilo de vida (4)(1)(7)(8). Cabe resaltar la importancia de conocer la base genética de estos trastornos lo que permitirá alcanzar un abordaje más profundo e integral de esta patología y pensar en distintos tratamientos (9).

La razón por la cual elegimos este trabajo se basa en la carencia que sentimos en nuestra formación como Doctores en Medicina de la Universidad de la República con respecto a los TEA. Estas patologías han aumentado su prevalencia, siendo importante que el profesional de la salud adquiera conocimientos generales y conozca sus causas más importantes para poder asesorar a las familias en la práctica clínica.

A pesar de los avances en la investigación y conocimiento de esta patología aun quedan muchas incógnitas, lo que la convierte en un área a continuar profundizando.

Por todo lo anteriormente mencionado, es que resulta esencial realizar un análisis sistematizado de la bibliografía que nos permita distinguir cuales son los avances y consensos con respecto al tema así como también aquellos aspectos en los que aún no se cuenta con la evidencia suficiente. A partir de este planteo surgen diversas interrogantes: ¿Existe consenso en cuanto a la etiología de los TEA? ¿Existe una escala observacional para diagnosticar dichos trastornos que nos oriente hacia su etiología genética? ¿Qué implicancias tiene la genética en estas afecciones? ¿Los genes implicados son los mismos que para otras enfermedades? ¿Existe evidencia en cuanto a las bases genéticas de estos trastornos que puedan ser de utilidad clínica?

OBJETIVO GENERAL

Realizar un trabajo monográfico que permita actualizar sobre la etiología, diagnóstico y aplicaciones de la genética molecular en los Trastornos del Espectro Autista en el periodo de junio-agosto del 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aproximarnos a los conocimientos sobre el vínculo de la genética y la patogenia de los TEA.
- Contribuir a la comprensión de los TEA, sirviendo este trabajo como una posible herramienta para los profesionales de la salud en el abordaje de dicha problemática.
- Adquirir las herramientas necesarias que nos permitan diferenciar cuando una fuente de información cuenta con suficiente evidencia a su favor para que pueda ser utilizada.
- Profundizar en temas de creciente importancia e interés tales como la superposición etiopatogénica del autismo con otras afecciones, la importancia de las mutaciones *de novo* en autismo y las posibles aplicaciones terapéuticas de la genética.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed y Scielo "National Center for Biotechnology Information" (www.pubmed.com) and "Scientific Electronic Library Online (www.scielo.br), utilizando las palabras claves: autism, autism spectrum disorders, combinándolas con: genetics, genomic, etiology, genetic diagnosis, family history, heredity, twin studies, mutations, treatment, environment, risk factors.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: I) revisiones sistemáticas, II) no más de 10 años de publicación, III) idioma de publicación inglés y español, IV) texto completo gratuito o accesible.

Todos los artículos fueron evaluados uno a uno según el título, las palabras claves y el resumen. Aquellos artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión fueron descartados. En los casos en los cuales el título y/o resumen no definía la inclusión del trabajo, se obtuvieron los textos completos para su evaluación. Se utilizaron las listas de referencias bibliográficas de los artículos hallados con el fin de obtener publicaciones relacionadas.

Se usaron además artículos seleccionados obtenidos de otras fuentes, fundamentalmente recomendados por expertos en el tema.

Se realizaron búsquedas específicas sobre la relación de autismo con edad paterna, alteraciones epigenéticas y farmacogenética.

Se llevaron a cabo entrevistas a dos referentes de distintos ámbitos centradas en el impacto de esta enfermedad en las familias. Ellas fueron: Prof. Agda. Dra. Gabriela Garrido, psiquiatra infantil, y la maestra Josefina Clavier, especializada en educación en autismo.

Se realizó un seminario conjunto entre el Departamento de Genética y la Clínica de Psiquiatría Infantil en el que participamos. En el mismo la Br. Evelyn Segredo, ayudante del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, presentó un trabajo (Jiang YH1, Yuen RK, Jin X, Wang M, Chen N, Wu X et al, Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing, Am J Hum Genet. 2013;93(2):249-63.) y el mismo sirvió como oportunidad de analizar este tema en relación a esta monografía.

INTRODUCCIÓN

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) abarcan un grupo de enfermedades que tienen como características en común: afectación de la interacción social, escasa actividad imaginativa, alteración de la comunicación verbal y no verbal, así como comportamientos estereotipados y repetitivos. Estos trastornos del neurodesarrollo se caracterizan por una enorme heterogeneidad y complejidad, desde el punto de vista neurobiológico (genética, neuroimagen, comportamiento y cognición) así como también desde la clínica (1)(4)(10)(11)(12).

Las primeras referencias sobre los TEA le pertenecen al Psiquiatra austríaco Leo Kanner (1894-1981), quien partiendo de una muestra compuesta de 11 niños que manifestaban conductas extrañas no recogidas previamente en ningún sistema nosológico, describió por primera vez el autismo como un síndrome comportamental en el año 1943. Los rasgos distintivos de este síndrome que definió Kanner eran: alteraciones del lenguaje o comunicación,

de las relaciones sociales (las que consideró como el trastorno patognomónico del síndrome) y de los procesos cognitivos, como los trastornos de la flexibilidad mental. El psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1857-1939) utilizó el término autista para aquellos pacientes con esquizofrenia retraídos al mundo de la fantasía. Esto llevó a que se usaran indistintamente los términos autismo, psicosis infantil y esquizofrenia infantil, lo que generó gran confusión. Este nexo se rompió cuando se estableció que el autismo carecía del componente fantástico de la esquizofrenia. Previo a la formulación de tal diagnóstico y las posibles intervenciones, Kanner atribuyó como origen de la incapacidad para establecer vínculos afectivos adecuados a deficiencias innatas de origen biológico, sobre las cuales no profundizó en su investigación y, por el contrario, dedicó sus esfuerzos a estudiar los rasgos de personalidad y el tipo de interacción que los padres mantenían con sus hijos. Esto provocó que, en las dos décadas posteriores, las investigaciones conceptuaran el autismo como un desorden fundamentalmente de carácter emocional, con un gran número de trabajos de orientación psicoanalítica publicados acerca del mismo (13).

La focalización del estudio del autismo en la esfera afectiva resultó efímera y es en los años 60 del siglo pasado donde surgieron otras líneas de trabajo, que aportaron nuevas interrogantes y amplificaron las vías para describir y explicar dicho trastorno. En 1978, Rutter separa claramente el trastorno autista de la esquizofrenia y propone 4 criterios diagnósticos principales, algunos de los cuales se mantienen hasta hoy en día: deterioro de las relaciones sociales (síntoma fundamental del trastorno), trastorno de la comunicación, patrón de conductas estereotipadas y repetitivas, e inicio infantil (14).

Es en la década de los 80 donde se logra alcanzar un consenso en cuanto a la concepción del autismo como un síndrome conductual que afecta a una amplia gama de áreas tanto del desarrollo cognitivo como afectivo. En dicha década se edita la tercera edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-III), de la Asociación Psiquiátrica Americana, en donde el autismo se convirtió en el prototipo de un nuevo grupo de trastornos del desarrollo de gravedad variable, descritos bajo el título de "Trastornos Generalizados del Desarrollo".

El DSM-III reconocía que había individuos autistas con inteligencia normal o cercana a la normal, lo que posteriormente influyó en el establecimiento de las categorías diagnósticas planteadas en el DSM IV de 1994. Este último denomina a los TEA como trastornos generalizados del desarrollo en los niños que presentan alteraciones de la interacción social como síntoma predominante y establece cinco entidades: trastorno autista, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil, trastorno de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado. En el DSM-IV se clasifica por categorías a los diferentes tipos de trastornos; a pesar de esto, algunos estudios coinciden en que los TEA son un continuo de gravedad variable, representados por un amplio espectro de fenotipos dimensionales, con diferentes síntomas, niveles de funcionamiento intelectual y comorbilidades (15)(16)(17). Es así que actualmente el DSM-V (edición 2014) (Véase *Tabla 1*) elimina el término trastorno generalizado del desarrollo y lo reemplaza por trastornos del espectro autista (TEA). Se crea una única categoría que incluye el trastorno autista, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado y al trastorno de Asperger dejando afuera el trastorno de Rett (el mismo tiene actualmente una etiología genética claramente establecida) y el trastorno desintegrativo infantil (que es excepcional y cursa con una marcada pérdida de las habilidades previamente adquiridas) (18).

En cuanto a la epidemiología, se estima una prevalencia de alrededor de 10 casos por cada 1000 personas entre 3 y 17 años. En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la frecuencia de los TEA. Por ejemplo una de las primeras estimaciones de su prevalencia en España fue de 21-35 por 10000 habitantes y en las últimas décadas esta cifra ha aumentado alcanzando una prevalencia de entre 6-8 casos por 1000 habitantes (cercana al 1%) (1)(19). Los datos de prevalencia estimados para Estados Unidos son de 1 en 88 niños con autismo en el 2008, cuando en el 2006 era de 1 en 110 niños (20)(21)(22) (23)(5). Este incremento podría deberse a una serie de factores, como cambios en los criterios diagnósticos, una mayor concientización sobre las manifestaciones de los TEA o mejora en las herramientas diagnósticas y ampliación del diagnóstico a los casos más leves (incluidos bajo la categoría de Trastorno Generalizado del Desarrollo no Especificado). A pesar de esto, aún

no se han esclarecido los aspectos de la naturaleza del los TEA que han llevado a este aumento de la prevalencia (4)(3)(24).

Las familias de niños con TEA se enfrentan a una sobrecarga de tareas y requisitos especiales que pueden dar lugar a situaciones potencialmente inductoras de estrés y tensión emocional. Los padres revelan en general un alto nivel de preocupación por el bienestar y futuro de sus hijos. El deterioro cognitivo junto al déficit del lenguaje son la mayor fuente de preocupación y estrés. El estrés está también relacionado con las diferentes responsabilidades en el cuidado del niño con TEA. Es común que las madres de niños autistas no puedan continuar su carrera profesional debido a la demanda excesiva de tiempo para el cuidado del niño y la falta de otros cuidadores, mientras los padres desempeñan su actividad profesional fuera del hogar y cumplen el papel de apoyo emocional y físico. Los factores importantes para el afrontamiento de la familia son la gravedad del trastorno del niño (estrés), el apoyo social (recurso), y el control percibido (percepción). La adaptación de la familia ha sido mejor cuando los síntomas son menos severos y cuando hay mayor apoyo social (25)(26).

En una entrevista realizada a la Maestra Josefina Clavier, especializada en autismo en Estados Unidos y que lleva adelante una escuela especializada en la atención de niños y adolescentes con TEA en Montevideo, cuenta que el impacto familiar es severo cuando se diagnostica a un niño con TEA. En dicha entrevista relata que algunos padres “pasan por una etapa de negación, después de bronca y después de descuido, que no quieren ni ver a su hijo”. Pero que cada niño y familia es muy diferente: “cada caso es completamente distinto y las necesidades son variadas”. Comenta también que “la principal preocupación de las familias es el futuro del niño, desde lo económico y todo lo que va a pasar, que no quieren que termine internado en un psiquiátrico”. También relata que la mayoría de los padres “están muy desinformados, no leen demasiado” y que “se sienten culpables y a veces lo usan para echarse la culpa uno a otro”. Josefina ve como una necesidad que existan en las escuelas áreas que incluyan la atención integral de niños con TEA: “Hace falta lograr que los colegios tengan una subespecialización con atención integral, que cuenten con un área de educación especial”.

En un encuentro con la Prof. Agda. Dra. Gabriela Garrido, psiquiatra infantil especializada en autismo, nos relató que es uno de los cuadros de la psiquiatría infantil con mayor impacto familiar. Explica que se pueden considerar diferentes momentos dentro del proceso de aceptación de la enfermedad. Un primer momento de incertidumbre donde generalmente son los padres los que detectan los problemas y el no ser escuchados por el equipo de salud les genera angustia. Cabe resaltar que cuando los padres señalan una alteración en el desarrollo, ese es un dato de alta especificidad y sensibilidad, lo deberíamos tener siempre presente todos los integrantes del sistema de salud. Un segundo momento se da en la etapa del diagnóstico, donde hay confusión por las diferentes opiniones recibidas frente a un diagnóstico que es clínico y en el cual ha habido un gran avance en las terminologías utilizadas, lo que puede generar heterogeneidad en la actualización de los profesionales de la salud. En este contexto se suma la convivencia con un niño que empieza a manifestar síntomas, lo que obliga a la familia a readaptarse y a hacer cosas para las que no están preparados, siendo esto importante debido a que "las respuestas del niño condicionan las respuestas de los padres". Un tercer momento es la inclusión educativa, en el cual se manifiesta un desbalance entre las necesidades y la oferta de recursos, lo que también se hace extensivo al ámbito de la salud. No es menor el impacto económico que tiene esta enfermedad; se calcula un gasto mensual aproximado de 35000 pesos, teniendo una gran repercusión a nivel del núcleo familiar. Finalmente queremos resaltar la importancia de no enfocarse sólo en el niño, sino en el niño y su entorno. En cuanto a la etiología de los TEA, actualmente se reconoce una clara influencia genética, considerando la existencia de una gran heterogeneidad genética así como fenotípica en la etiología de los mismos. Más de 20 años después de la descripción original de Kanner, se iniciaron estudios sobre las características hereditarias del autismo (9).

Es por todos estos motivos que se hace necesario conocer en profundidad las bases genéticas de los TEA para poder entender su posible etiología, diagnosticarlo precozmente a través de marcadores genéticos, así como

también para poder implementar diferentes tipos de tratamiento a partir de dicho conocimiento.

RESULTADOS

Etiología

Estudios familiares y de gemelos

Dentro de las herramientas clásicas para estudiar el componente genético en este tipo de afecciones se encuentran los estudios de gemelos y la familia. Estos estudios demuestran una fuerte base genética para la susceptibilidad al TEA. En los estudios familiares se observó que 2 a 3% de las familias con un miembro autista, tenía más de un niño con este padecimiento. Cuando se realizó el primer estudio con gemelos, se evidenció una concordancia significativamente mayor en los gemelos monocigóticos (50% a 90%) que en los dicigóticos (menor al 10%), por lo cual se empezó a reconocer que el autismo tenía una base genética (27)(28)(29)(30)(31)(3)(32). Estos resultados fueron confirmados en una investigación por Bailey y colaboradores, que reveló que síntomas más leves eran más frecuentes en familiares de primer grado de los niños con autismo que en los familiares de las personas con retraso mental no autistas (síndrome de Down). De hecho, una proporción significativa de los padres de niños autistas presentaron alteración de la función ejecutiva, como pobres habilidades de planificación y flexibilidad atencional. Los estudios también reportaron una gran variabilidad de características de personalidad, alteraciones del lenguaje y trastornos psiquiátricos en familias con autismo, lo que resalta el concepto de “espectro” de alteraciones (12).

A su vez, el autismo es cuatro veces más frecuente en hombres que en mujeres, lo que estaría en parte vinculado a diferencias en los cromosomas sexuales (3)(1). Entre ambos sexos también se evidenció una diferencia en el desarrollo cognitivo, presentando las mujeres menor grado desarrollo cognitivo pero con mayores habilidades sociales, a la inversa de lo que ocurre en el sexo masculino (33). La heredabilidad se calcula en alrededor del 90%, una de las más altas para enfermedades multifactoriales relativamente frecuentes (2)(34) (35)(31). En la gran mayoría de los casos no se observa un patrón de herencia

mendeliano sino una agregación familiar de los casos y la presencia de alteraciones menores del espectro en otros familiares (36). El riesgo de recurrencia para un familiar es significativamente mayor que para la población general: 4% si el primer hijo estaba afectado y de 7% si el primer hijo afectado fue una niña. Estos riesgos aumentan hasta un 50% si el segundo hijo es también autista (9). Todos estos datos epidemiológicos apoyan a la teoría de que el autismo es un trastorno genético complejo con una herencia multifactorial.

Factores de riesgo

Nuestro trabajo se centra en los factores de riesgo genéticos. Sin embargo, por la importancia de la interacción entre éstos, y factores ambientales, repasaremos brevemente estos últimos.

Definimos como ambiente a todo aquello (cualquier factor o agente) que no es parte del genoma. Por lo tanto incluye factores intrínsecos, tales como hormonas, mediadores inflamatorios y moléculas biológicas, que interactúan en el microambiente tanto del feto durante el desarrollo embrionario como en el niño; así como también factores extrínsecos. Para facilitar su entendimiento se clasifican en factores de riesgo prenatales, perinatales y postnatales (Véase *Tabla 2*) (20)(22)(5)(2)(36)(15)(16)(29)(37)(38).

Genes relacionados

El primer gen identificado asociado a un síndrome que incluía al TEA como una parte importante de su fenotipo fue FMR1, vinculado al Síndrome de X frágil (SXF): una de las causas más comunes de discapacidad intelectual. Desde buen tiempo atrás se había observado que el retraso mental predominaba en los hombres con respecto a las mujeres. En 1969, Lubs observó un marcador en el cromosoma X de una familia en la que había varios hombres con retraso mental. En 1977, Sutherland et al mostraron en cultivos celulares que la deficiencia de ácido fólico o timidina facilitaba la expresión de un sitio frágil en el cromosoma X de pacientes, lo que fue importante para el diagnóstico citogenético de SXF (39).

En 1991 se determinó que el SXF es causado por mutaciones en el gen FMR1, ubicado en el brazo largo del cromosoma X (40). En más del 99% de los casos el defecto molecular consiste en la expansión de trinucleótidos CGG ubicados en la región 5' no traducida del gen FMR1. El número de repeticiones CGG normales es menor a 55, con un nivel de ARNm y de producción de la Proteína FMRP normales. En la premutación existen entre 55 y 200 repeticiones CGG, no existiendo metilación y generando una elevación del ARNm de FMR1. En la premutación se puede producir un bloqueo leve de la traducción, lo que lleva a una disminución leve de FMRP. En la mutación completa el número de repeticiones de CGG es mayor a 200, ocurriendo una hipermetilación del gen FMR1 e inhibiéndose la transcripción, lo que lleva a una disminución o ausencia de FMRP (41)(42)(32).

La importancia en los niveles de FMRP es debido a sus funciones en la regulación de un gran número de proteínas que se encargan de la plasticidad sináptica. FMRP inhibe la traducción de proteínas en la sinapsis, llevando su ausencia a una desregulación de las vías del receptor de glutamato 5 (mGluR5) y del ácido gamma aminobutírico (GABA). Regula la traducción de proteínas entre ellas se encuentran las neuroquinas, neurexinas, proteína SHANK, PTEN, CYFIP, PSD95; todas proteínas que se conoce que están asociadas al autismo (32)(42).

La mutación completa ocurre aproximadamente en 1 de cada 2500 personas, pero la afectación se observa aproximadamente en 1 de cada 3600 personas, debido a que algunas personas con la mutación completa pueden no tener una discapacidad intelectual significativa, sobre todo en mujeres (42).

En aproximadamente un 30% de los niños con SXF se realiza un diagnóstico de autismo. La frecuencia varía dependiendo del criterio diagnóstico utilizado. Se observó que la frecuencia de autismo y SXF en hombres se encuentra en un rango de entre 5 a 60%, siendo en mujeres la frecuencia de 4%. La menor frecuencia en mujeres es debido a la presencia del gen FMR1 en el segundo cromosoma X, lo que lleva a generar niveles normales de FMRP (43)(41).

Tiempo después, se mapeo otro de los genes vinculados a TEA: MECP2, vinculado al síndrome de Rett (44). El mapeo de estos genes se basó en los

métodos clásicos que se empezaron a usar en la década de los 80's y que tuvieron entre sus primeros éxitos el mapeo de la Enfermedad de Huntington y los genes BRCA, vinculados al cáncer de mama. Más recientemente, luego del Proyecto Genoma Humano, se desarrollaron nuevas metodologías para el mapeo de genes en enfermedades complejas como el autismo y tecnologías de estudio del genoma mucho más potentes (13).

Heterogeneidad genética en TEA

En función de los estudios genómicos y la presentación clínica y familiar del TEA, los podemos dividir esquemáticamente en 3 grandes grupos (Véase *Figura 1*). El primer grupo, el más amplio a nivel clínico y que incluye la mayoría de los casos, es de etiología multifactorial, siendo su fenotipo el resultado entre la interacción genoma-ambiente. El segundo grupo, son afecciones monogénicas que constituyen un síndrome genético que incluye al TEA como parte de su espectro fenotípico. El último grupo, tiene un perfil fenotípico específico, basándose su etiología en mutaciones *de novo* de efecto mayor en una región genómica determinada (27)(35).

1. Formas multifactoriales

En los últimos años gracias a los avances tecnológicos y en medicina genómica, se han realizado un gran número de estudios de tipo GWAS (*Genome Wide Association Studies*) los que analizan variantes del tipo SNP (Polimorfismo de Nucleótido único) en busca de asociación entre una enfermedad específica y una configuración genómica determinada. Este método permite la valoración rápida de muchos loci o de un genoma entero. La ventaja significativa de estos estudios es que no es necesario tener una sospecha diagnóstica antes de realizar el test, partiendo ahora de la base de un genotipo (*genotype first approach*). La heterogeneidad de los TEA convierte este test en una forma eficaz para su estudio que sería imposible desde un punto de partida fenotípico (45)(22)(46)(2)(10).

Se han detectado variantes genéticas en más de 100 genes y entre 380 a 820 loci, para los que cuenta con evidencia suficiente de su vinculación al TEA, pero, en general, no explicarían por sí solos el origen de los mismos, sino que requieren de la interacción con factores ambientales para la expresión de su

fenotipo (27). Dentro de los genes que han sido asociados al autismo, la mayoría codifican proteínas que interactúan en las vías de la estructura neuronal, formación, función y transmisión de las sinapsis. (Véase *Tabla 3*) (23)(9)(1).

Generalmente los cambios en el ADN (excepto afecciones de herencia monogénica) no llevan directamente a que se exprese una enfermedad sino que afectan redes moleculares complejas que subyacen a los fenotipos y que se ven influenciadas desde diversos puntos. Por lo tanto, el efecto de una variante genética muestra una gran dependencia del contexto genético y ambiental en el que se expresa. El riesgo genético de desarrollar una afección está determinado por variaciones genéticas polimórficas (frecuentes en la población), que tienen efectos pequeños y que en general son aditivos e interactivos sobre el fenotipo. Por lo tanto, en las enfermedades multifactoriales la susceptibilidad genética es probabilística y no determinista ya que el efecto de las variantes genéticas varía según el contexto ambiental. No son ni necesarias ni suficientes para producir la afección, no son genes de determinada enfermedad, sino que indican susceptibilidad (47).

2. Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas vinculados al TEA

Diversos síndromes de herencia mendeliana asocian TEA como parte de su fenotipo. Estos dan cuenta de aproximadamente un 10% de los mismos. Otro 5% está relacionado con una aneuploidías cromosómicas, siendo los más relevantes los síndromes de Prader-Willi, Angelman, Down y Turner (Véase *Tabla 4*) (35). Si bien las alteraciones estructurales han sido observadas en todos los cromosomas, estas son raras y su asociación con los TEA es difícil de probar, pero algunas ocurren con la suficiente frecuencia como para ser establecidos al menos como factores de riesgo (23)(48).

3. Mutaciones poco frecuentes de efecto mayor y CNV's

En los últimos tiempos ha habido un progreso significativo para identificar variables de riesgo para TEA que antes no eran conocidas, gracias a la disponibilidad de nuevas tecnologías con mayor resolución (*microarrays*, secuenciación del exoma). La secuenciación de exoma completo (WES, del inglés Whole Exome Sequencing) y la Secuenciación de Genoma Completo (WGS, del inglés Whole Genome Sequencing) pertenecen a las tecnologías de

Secuenciación de Nueva Generación (NGS, del inglés Next Generation Sequencing) que permiten la rápida secuenciación de grandes cantidades de segmentos de ADN. La WGS implica la determinación de la secuencia de la mayor parte del contenido de ADN del genoma de un individuo. La WES es una alternativa de menor costo. El exoma comprende aproximadamente el 1% del genoma y es el que codifica para la producción de proteínas. Es, hasta el momento, el componente que más probablemente incluya mutaciones que derivan en fenotipos clínicos (11).

A través de la tecnología de *microarrays* se han descubierto nuevas mutaciones que no podían ser detectadas por estudios convencionales. Esta técnica se basa en la detección de microduplicaciones y microdeleciones en todo el genoma simultáneamente, utilizando la hibridación genómica comparada (CGH) y polimorfismos de nucleótido único (SNP). Ésta se ha convertido en una técnica de primera línea dentro de los estudios genéticos (49).

En un estudio reciente en el que se tomó una muestra de 32 familias donde al menos uno de sus integrantes tenía autismo se usó WGS para detectar mutaciones *de novo* - las que no se encuentran en el genoma de la madre ni del padre - que puedan explicar dicho trastorno. La mayoría ocurre en la espermatogénesis, por eso la edad del padre es considerada un factor de riesgo para TEA (50). En este estudio se detectaron 2097 mutaciones *de novo* tipo SNV y 164 de tipo indels (inserciones/deleciones) (51).

Gracias a este estudio se encontró que un 47% de los individuos con TEA tiene una mutación deletérea, esto es un gran avance diagnóstico y de conocimiento etiológico ya que antes se encontraba en sólo un 20% de los casos (*Véase Figura 2*) (51).

Rol de modificaciones epigenéticas en TEA

La epigenética fue definida por el embriólogo y genetista británico Conrad Waddington en la década de 1940 como “la interacción de los genes con el medio ambiente, los cuales dan lugar al fenotipo del ser”. Actualmente, la epigenética estudia las variaciones en la expresión del ADN y del fenotipo de un organismo, determinado por modificaciones del ADN (fundamentalmente

metilación), de las histonas (acetilación, metilación, ubiquitinación, fosforilación), de la estructura local de la cromatina y la expresión de microRNA's, pero sin alteraciones en la secuencia de bases del genoma (52)(8)(29)(53). Estos mecanismos actúan en la interfase entre los factores de riesgos genéticos y ambientales (*Véase Tabla 2*), y pueden ser importantes en la complejidad de la genética del autismo. Las modificaciones epigenéticas de la cromatina pueden ser congénitas o postnatales, adquiridas o heredables, y proporcionan efectos de larga duración sobre la expresión génica y el fenotipo, sin modificar la secuencia del ADN (52)(8)(29).

Se ha encontrado un patrón específico de metilación asociado a la gravedad de TEA y correlaciones significativas entre la metilación del ADN y las puntuaciones de rasgos autistas medidos cuantitativamente. La metilación de ADN también se ha relacionado con una menor expresión del receptor de oxitocina por metilación de sitios específicos en su promotor. OXTR había sido previamente implicado en TEA por estudios familiares. Los genes que controlan las moléculas sinápticas también se someten a regulación epigenética, por ejemplo la metilación del ADN regula la expresión específica de tejido del gen SHANK3 (52)(8)(54).

La metilación del ADN y los estresores ambientales pro-oxidantes pueden modular el desarrollo del autismo. Se ha reportado una hipometilación de todo el genoma y daño oxidativo del ADN en niños con autismo. También se ha encontrado en niños autistas hipermetilación de sitios CpG específicos en regiones promotoras de los genes BCL-2 y RORA. Estos hallazgos sugieren que un posible evento apoptótico disfuncional podría conducir a un desarrollo alterado de regiones específicas del cerebro (52)(8).

Las modificaciones de las histonas se encuentran afectadas en diversas enfermedades del neurodesarrollo. En la corteza prefrontal de los autistas se ha identificado la metilación alterada de histona H3 en loci implicados en la regulación de la conectividad neuronal, comportamientos sociales, y la cognición (52).

Las regiones CpG metiladas del ADN suelen ser blanco de proteínas como la Methyl CPG binding protein – 2 (MECP2) que es un regulador de la estructura

de la cromatina y la expresión genética, la cual es fundamental para el cerebro en desarrollo y varios genes relacionados a trastornos del espectro autista, y cuyas mutaciones causan el síndrome de Rett (52)(8)(55)(22).

Superposición etiopatogénica del autismo con otras afecciones

Trastornos psiquiátricos tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit atencional con hiperactividad y TEA son frecuentes y se acompañan de una morbimortalidad significativa. A pesar de estar clasificados en categorías de desordenes específicos, muestran superposición clínica, cosegregación familiar y mecanismos moleculares que subyacen a su etiopatogenia y que implican genes involucrados en el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria.

A pesar de estos avances, es notoria la dificultad a la hora de diagnosticar estos trastornos y su posible superposición. En ausencia de test diagnósticos objetivos, aquéllos utilizados actualmente para el diagnóstico, tales como el DSM o el ICD, describen multitudes de síntomas y signos que tienden a ocurrir juntos. Es bien conocido que existe una gran heterogeneidad entre las diferentes categorías diagnósticas y frecuentemente los pacientes presentan rasgos de más de un trastorno. Por ejemplo, se estima que entre un 30-80% de los niños con TEA asocian trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD), a su vez entre un 20-50% de los niños con diagnóstico de ADHD cumplen los criterios de los TEA (56). Estudios genéticos recientes comprueban que estas enfermedades comparten factores de riesgo genéticos, desafiando la validez de los sistemas de clasificación actuales.

Estudios familiares de gran escala han demostrado que la historia familiar de esquizofrenia, trastorno bipolar, TEA y trastorno por déficit atencional con hiperactividad se asocian a un riesgo cruzado, es decir que individuos poseedores de alguna de estas enfermedades pueden a lo largo de su vida desarrollar las otras. A su vez, se ha observado que los hijos de padres portadores de alguno de estos trastornos tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos. Si bien estas enfermedades comparten factores de riesgo genéticos y ambientales, dada la complejidad de su determinación, los fenotipos pueden variar incluso dentro de una misma familia (57).

A través de diversos estudios genómicos se ha logrado identificar un gran espectro de mutaciones que van desde variaciones en las secuencias de ADN pequeño hasta grandes re-arreglos cromosómicos. Un estudio reciente identificó cuatro SNPs asociados con esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión mayor, trastorno por déficit atencional con hiperactividad y TEA. Dos de estos están localizados en genes que codifican las subunidades CACNA1C y CACNB2 de los canales de calcio tipo L, las cuales habían sido previamente relacionadas con esquizofrenia y trastorno bipolar.

Al día de hoy los estudios GWAS revelan que SNPs individuales tienen efectos pequeños, lo que apoya la teoría que varios SNPs frecuentes actúan juntos para influir en el riesgo de las diferentes enfermedades. Estimando la variabilidad explicada por todos los SNPs para un rasgo complejo, se comprobó que existe una pequeña pero aún significativa correlación entre la esquizofrenia y los TEA.

Microdeleciones y duplicaciones identificadas como de riesgo para desarrollar esquizofrenia y que se localizan en un diversas regiones del genoma, afectan genes involucrados en diferentes procesos de señalización, mielinización y metabolismo de los neurotransmisores. Estas CNVs muestran penetrancia incompleta y efectos pleiotrópicos, resultando en fenotipos clínicamente variables tales como TEA, trastorno por déficit atencional con hiperactividad y trastornos de ansiedad, epilepsia, malformaciones congénitas y retraso en el desarrollo.

Se ha demostrado que la carga de CNVs es mayor en pacientes portadores de alguno de los trastornos antes mencionados que en el resto de la población, infiriendo el rol importante que cumplen estas variaciones en la etiología de los mismos. Además la carga de CNVs y la proporción de CNVs *de novo* se correlacionan con la severidad de la discapacidad del desarrollo.

Es importante destacar que las CNVs no solo podrían ser factores de riesgo para los diferentes trastornos psiquiátricos sino que también podrían ejercer efectos protectores. El ejemplo más estudiado es el de la delección 22q11.2, este es el factor de riesgo genético más fuerte para esquizofrenia, se observó

que la duplicación de esa región era menos frecuente en pacientes portadores de esquizofrenia que en el resto de la población.

Recientes hallazgos demostraron que genes con mutaciones *de novo* en esquizofrenia se superponen con aquéllos afectados con mutaciones *de novo* en TEA y discapacidad intelectual. Éstas asocian pérdida de función de dichos genes demostrando la existencia de superposición genética entre esquizofrenia, TEA y discapacidad intelectual no solo a nivel de loci y genes puntuales sino también de mutaciones con efectos funcionales similares.

Dentro de los posibles mecanismos biológicos para este riesgo genético compartido, encontramos que diversos estudios apuntan hacia un conjunto de proteínas postsinápticas relacionadas funcionalmente con el neurodesarrollo, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Éstas incluyen los canales de calcio tipo L, proteínas relacionadas con la traducción de señales de NMDA, proteínas del citoesqueleto y la FMRP que es una proteína relacionada con el síndrome de X frágil. Todos estos genes han sido implicados en el desarrollo cognitivo y en los trastornos psiquiátricos antes mencionados (58)(59)(60).

Otra superposición del autismo se da con el síndrome de Tourette (ST), se ha estimado que aproximadamente 4-5% de la población general con ST es diagnosticado también con autismo. Además, 5% comparten diagnóstico con síndrome de Asperger, 17% tienen tres o más síntomas autistas y hasta un 65% tiene déficits relacionados con el espectro autista. Ambos trastornos comienzan en la infancia y afectan en mayor proporción al sexo masculino. Clínicamente comparten síntomas tales como rasgos obsesivos, los comportamientos compulsivos, movimientos involuntarios (tics en el ST y movimientos estereotipados en los TEA), trastornos en el habla, etc.

Cinco genes con alteraciones por CVNs y rearrreglos genómicos se han asociado directamente con el ST, estos son *IMMP2L*, *NRNX1*, *CTNNA3*, *NLGN4X* y *CNTNAP2*. De estos cinco genes, dos se asocian también al trastorno obsesivo-compulsivo, otros dos al trastorno por déficit atencional con hiperactividad y la alteración de *NLGN4X* con los TEA. Además, hay evidencia de asociación independiente de *IMMP2L*, *NRNX1*, *CTNNA3*, *NLGN4X* y

CNTNAP2 con el autismo, lo cual refuerza aún más la hipótesis de una relación patogénica entre estos cinco genes y por ende entre ambas enfermedades.

Polimorfismos en dos genes estructuralmente relacionados, LRRN3 y LRRTM3 muestran una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar un TEA. Estos genes codifican para proteínas transmembrana ricas en leucina involucradas en el neurodesarrollo y ambos están codificados dentro de secuencias de otros genes. Sorprendentemente, los genes dentro de los cuales éstos se encuentran son, ni más ni menos que, IMMP2L y CTNNA3 antes mencionados como dos de los cinco genes alterados en el ST. Por todo lo antes expuesto se demuestra que existe una superposición entre ambos trastornos que sobrepasa los aspectos clínicos y epidemiológicos evidentes, teniendo su base en la genética molecular (61).

Sabiendo que los TEA son etiológica y fenotípicamente heterogéneos y que incluyen comportamientos obsesivos-compulsivos con frecuencia parece lógico sospechar una posible superposición con el trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Varios estudios familiares han mostrado que gran porcentaje de familiares de pacientes autistas presentan TOC en diferentes grados de severidad. Al comparar los pacientes con TEA con mayor tasa de comportamiento repetitivo con aquellos que con una menor tasa se encontró que los individuos con una mayor tasa de comportamiento repetitivo tenían un riesgo tres veces mayor de tener uno o ambos padres con algún grado de TOC (62).

Es muy temprano para decir que efectos tendrán los avances de la neurociencia y genética en los métodos de diagnóstico actuales pero lo que sí es evidente es que, el estudio de la arquitectura genética de los diferentes trastornos psiquiátricos y su superposición nos permitirá avanzar hacia nuevos y más eficaces sistemas de diagnóstico y tratamiento.

Aplicaciones Clínicas

Diagnóstico genético

El autismo, actualmente, es un trastorno de diagnóstico clínico, basado fundamentalmente en su historia médica y familiar, así como su historia de

desarrollo, ayudado por herramientas tales como ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) y ADI-R (Autism Diagnostic Observation Interview-Revised) (16)(21)(22). Un niño que satisface los criterios para el diagnóstico de autismo debe someterse a un examen clínico completo que incluya tanto su historia médica y familiar así como su historia de desarrollo detallado. Además debe de incluir un examen físico exhaustivo para identificar cualquier marcador de enfermedades neurocutáneas como la esclerosis tuberosa y rasgos dismórficos para síndromes como el de X Frágil. También es importante realizar exámenes audiométricos y oftalmológicos ya que se debe comprobar si hay un déficit auditivo, visual o cualquier trastorno de la comunicación (63). Luego de realizados estos pasos, si se considera probable el diagnóstico de TEA o de otros trastornos relacionados, se recomienda realizar el asesoramiento genético con sus correspondientes estudios (*Véase Figura 3*) (11).

Cabe destacar la necesidad de contar con nuevos marcadores de la enfermedad que hagan posible acortar los tiempos entre la consulta inicial, el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. Habitualmente son los padres quienes notan en primer lugar comportamientos inusuales en sus hijos. Si bien muchas veces estas dificultades se perciben antes de los 2 años, se ha visto que el diagnóstico se retrasa hasta los 4 años aproximadamente. Hay evidencias contundentes que indican como el diagnóstico precoz conjuntamente con el temprano comienzo del tratamiento mejoran el pronóstico funcional de los niños (64)(16).

Actualmente no existe ningún marcador genético de utilidad demostrada para el diagnóstico, predisposición o pronóstico de los TEA en general. El cariotipo standard y el test molecular para síndrome de X frágil son recomendados como tests genéticos para el diagnóstico etiológico de TEA pero se encuentran alterados en solamente el 5% de los casos. Su desventaja radica en que no detectan CNVs u otras mutaciones más pequeñas. Los *microarrays*, que revelan este tipo de alteraciones en un 10-20% de los casos, han probado ser mejores a la hora de detectar anomalías genéticas y por lo tanto se consideran estudios de primera línea, sin reemplazar al cariotipo (51). La complejidad radica en el análisis de los resultados dado que no todas las CNVs

encontradas son patogénicas. El criterio utilizado hasta ahora es el siguiente: CNVs previamente asociadas con TEA son consideradas como contribuidoras de la enfermedad; CNVs encontradas sin asociación previa se recomienda estudiar a los padres de la misma forma para determinar si la mutación es heredada o *de novo*; finalmente si el paciente presenta un cuadro clínico compatible con un TEA pero no se identifican CNVs, se recomienda realizar estudios en genes específicos u otros cambios genéticos que no sean detectables por *microarrays* (64)(19).

El sello que define la clínica del autismo es su marcada heterogeneidad (64). Es a veces una odisea diagnóstica ya que no hay dos pacientes iguales, lo que lo hace a su vez extremadamente difícil el encontrar biomarcadores. Como estrategia para resolver dicha dificultad se ha planteado identificar distintos subgrupos fenotípicos para poder estratificar a la población y de esta manera clasificar los biomarcadores según los grupos obtenidos (21).

Se han encontrado potenciales marcadores para el diagnóstico en varios genes, por ejemplo: arilaquilamina-N-acetiltransferasa (AANAT) asociado a trastornos de ritmo circadiano, y dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) cuya deficiencia predispone a epilepsia y retraso mental. Aún así no hay evidencia suficiente sobre los mismos. Además estos explicarían el diagnóstico de TEA únicamente en aquellos pacientes con estas mutaciones quedando por fuera el resto de la población afectada (21).

Dado el importante beneficio que tiene la terapia precoz en estos niños, ha sido fundamental fijar metas en la búsqueda de biomarcadores, tanto de riesgo como de diagnóstico. Si bien éstas no se alcanzaron aún se espera un gran avance en los próximos años que permita reemplazar o complementar los criterios diagnósticos actuales, como ya ha ocurrido en otras afecciones.

Tratamiento

A pesar de los avances en cuanto al diagnóstico precoz y la intervención, aún no se ha encontrado ningún tratamiento para revertir por completo los principales síntomas del autismo. Dada la amplia heterogeneidad que caracteriza a estos trastornos y sumado a la dificultad que esto conlleva en el diagnóstico, en el momento de plantear un tratamiento es necesario

individualizarlo. En la práctica actual no existe un tratamiento único y específico para el autismo, sino que se debe realizar un abordaje integral que abarca desde terapias educativas hasta tratamientos farmacológicos para el manejo de los síntomas. Hay evidencia suficiente que ha demostrado que la intervención temprana tiene efectos positivos a corto y largo plazo. En un nuevo enfoque de tratamiento se busca tratar al autismo como una afección global, sin centrarse únicamente en los síntomas más llamativos de esta enfermedad (63)(65)(66)(52).

En cuanto al tratamiento no farmacológico, se ha comprobado que la terapia conductual y educativa precoz logran una mejoría en el comportamiento de estos niños, siendo necesario un abordaje multidisciplinario. Existen otras terapias alternativas de uso general para los pacientes con TEA, por ejemplo: suplementos de vitamina C y B12, suplementos ricos en piridoxina y magnesio, melatonina (útil en el tratamiento de los trastornos del sueño), uso de probióticos, oxigenoterapia hiperbárica, uso de oxitocina, omega 3 y dieta rica en antioxidantes (67)(52)(63)(66).

Hay diversos agentes farmacológicos que pueden ser efectivos en el tratamiento de los diferentes síntomas comportamentales, los cuales de no ser controlados pueden interferir en la vida diaria. Entre ellos se destaca el uso de antipsicóticos atípicos (Risperidona, Aripiprazol), inhibidores de la recaptación de neurotransmisores (Fluoxetina, Escitalopram), antidepresivos tricíclicos (Clomipramina, Nortriptilina), anticonvulsivantes (Divaloprex, Lamotrigina, Levetiracetam), medicamentos para el trastorno de déficit atencional/hiperactividad (Metilfenidato, Atomoxetina), antagonistas del glutamato (Amantadina, Memantina) (67)(68)(63).

Si bien todos estos fármacos mejoran síntomas tales como hiperactividad, falta de atención, agresividad, ansiedad, comportamientos repetitivos, autolesiones, insomnio y agitación, deben evaluarse los riesgos de toxicidad que deberán equilibrarse con los beneficios en la reducción de estos síntomas (63)(67). Además existe una amplia variabilidad en la respuesta a los distintos fármacos que puede ser explicada por la heterogeneidad genética que subyace en la etiología de estos trastornos y en las respuestas farmacocinéticas (69). Los

avances en la farmacogenética, hasta ahora centrados en la risperidona y el escitalopram, son un área de potencial utilidad en la mejora en los tratamientos individualizados según el genotipo del paciente, siendo esta un área que aún requiere más estudio (70).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Es de destacar la importancia del componente genético en la etiología de los TEA, que se ha puesto en evidencia tanto en estudios clásicos de genética (estudios de gemelos y familiares) como a través de las nuevas tecnologías como GWAS, *microarrays* y secuenciación del genoma completo.

Es importante reconocer el gran impacto que genera a nivel familiar el diagnóstico de estos trastornos, lo que deberá ser tenido en cuenta para un abordaje integral, precoz y multidisciplinario, el cual mejora el pronóstico funcional en estos pacientes.

Los avances en el descubrimiento de nuevos factores implicados en la etiología de los TEA, que antes eran desconocidos, son de suma importancia a la hora de realizar un diagnóstico precoz asistido por la genética. Entre estos factores se destacan los hallazgos en cuanto a las mutaciones *de novo*, factores epigenéticos y de factores genéticos compartidos entre distintas afecciones neuropsiquiátricas, que se han visto implicados en los TEA.

El conocimiento de la base genética que subyace a los TEA posibilitaría la detección de casos de acuerdo a un perfil genético que ayudaría a encontrar grupos con fenotipos similares. Esto permitirá en un futuro poder pensar medidas de prevención, realizar diagnósticos precoces y dirigir el tratamiento de acuerdo a su base etiológica, lo que tendrá mayor impacto en el pronóstico de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Esp AP. Trastornos del espectro autista . Puesta al día (I): introducción , epidemiología y etiología. 2013;71(8):217–23.
2. Freitag CM, Staal W, Klauck SM, Duketis E, Waltes R. Genetics of autistic disorders: review and clinical implications. Eur Child Adolesc Psychiatry [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 14];19(3):169–78. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2839494&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Lintas C, Persico a M. Autistic phenotypes and genetic testing: state-of-the-art for the clinical geneticist. J Med Genet. 2009;46(1):1–8.
4. Díaz-anzaldúa A, Díaz-martínez A. Contribución genética , ambiental y epigenética en la susceptibilidad a los trastornos del espectro autista. 2013;57(12):556–68.
5. Autism O. Searching for answers. :4–6.
6. Resonden E. Trastornos generalizados del desarrollo . 2006;77(2):167–9.
7. Karande S. PRACTITIONER SECTION AUTISM : A REVIEW FOR FAMILY PHYSICIANS. 2006;60(5).
8. Lasalle JM. NIH Public Access. 2014;58(7):396–401.
9. Camacho-arroyo I. Artículo de revisión Bases genéticas del autismo. 2010;31(1):22–8.
10. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. Brain Res [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Mar 22 [cited 2014 Jul 11];1380:42–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21129364>
11. Deth RC. Genomics, intellectual disability, and autism. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jun 7;366(23):2231–2; author reply 2232. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22670919>
12. Trottier G, Srivastava L, Walker CD. Etiology of infantile autism: a review of recent advances in genetic and neurobiological research. J Psychiatry Neurosci [Internet]. 1999 Mar;24(2):103–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1188990&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Paz MP, Touriño E, Boada L. Investigación epidemiológica en el autismo : una visión integradora. 2005;40(Supl 1):191–8.

14. Rivera FB. Breve revisión histórica del autismo. 2007;XXVII:333–53.
15. León RC, Laso EL, Neuropediatría U De, Universitario H, Sofía R. El espectro autista. 2006;2:7–15.
16. Johnson NL, Giarelli E, Lewis C, Rice CE. Genomics and autism spectrum disorder. *J Nurs Scholarsh* [Internet]. 2013 Mar [cited 2014 Jul 14];45(1):69–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368711>
17. Mulas F, Hernández-muela S, Etchepareborda MC, Abad-mas L. Bases clínicas neuropediátricas y patogénicas del trastorno del espectro autista. 2004;38(Supl 1):9–14.
18. Diagn C. DSM-5.
19. Shen Y, Dies K a, Holm I a, Bridgemohan C, Sobeih MM, Caronna EB, et al. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Aug 21];125(4):e727–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231187>
20. Chaste P, Leboyer M. Clinical research. 2012;281–92.
21. Hu VW. Subphenotype-dependent disease markers for diagnosis and personalized treatment of autism spectrum disorders. *Dis Markers* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Jun 4];33(5):277–88. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3810690&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Hu VW. From Genes to Environment: Using integrative genomics to build a “systems level” understanding of autism spectrum disorders. *Natl Institutes Heal*. 2014;84(1):89–103.
23. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jun [cited 2014 Jul 11];22(3):229–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22463983>
24. Quaak I, Brouns MR, Van de Bor M. The dynamics of autism spectrum disorders: how neurotoxic compounds and neurotransmitters interact. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Jul 14];10(8):3384–408. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3774444&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Bravo J, Ant M. Autismo infantil y el estr é s familiar : una revisi ó n sistem á tica de la literatura Autismo infantil y el estr é s familiar : una revisi ó n sistem á tica de la literatura.

26. Temprana D, Autismo DEL, Implicados P, Fortea S, Olga M, Bermúdez E, et al. M^a del Sol Fortea Sevilla, M^a Olga Escandell Bermúdez y José Juan Castro Sánchez. 2013;191–9.
27. Eapen V, Crnčec R, Walter A. Exploring Links between Genotypes, Phenotypes, and Clinical Predictors of Response to Early Intensive Behavioral Intervention in Autism Spectrum Disorder. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];7(September):567. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3769633&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Müller R-A. The study of autism as a distributed disorder. *Natl Institutes Heal*. 2012;
29. Banerjee S, Riordan M, Bhat M a. Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 14];8(February):58. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3932417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Veenstra-VanderWeele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Jul 14];9(9):819–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197396>
31. Trastornos M, Patr I, Oliva N, Doctor CG, Magalh J, Correspondencia PLA. *Nacer y crecer* 22 vol. N^o 1 puerto de mar. 2013. 2013;
32. Marco EJ, Skuse DH. Autism-lessons from the X chromosome. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 Jul 14];1(3):183–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2555419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Szatmari P. of autism. 1999;(2).
34. El-fishawy, Paul; State MW. The Geneteic of Autism: Key Issues, Recent Findings and Clinical Implications. *Natl Institutes Heal*. 2011;33(1):83–105.
35. Levitt P, Campbell DB. Review series The genetic and neurobiologic compass points toward common signaling dysfunctions in autism spectrum disorders. 2009;119(4).
36. Miller AM. *NIH Public Access*. 2009;32(8):1519–32.
37. Patterson PH. *NIH Public Access*. 2012;69(1):1–14.
38. Stamou M, Streifel KM, Goines PE, Lein PJ. *NIH Public Access*. 2014;3–16.

39. Pandey, UB.; Phadke, SR.; Mittal B. Molecular diagnosis and genetic counseling for fragil X mental retardation. *Neurol India*. 2004;52(1):36–42.
40. Verkerk, AJ.; Pieretti, M.; Sutcliffe, JS.; Fu, YH.; Kuhl, DP.; Pizzuti, A.; Reiner, O.; Richards, S.; Victoria, MF.; Zhang F. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG reapt coincident with a breaking point cluster region exhibiting legth variation in fragile X syndrome. *Cell*. 1991;65(5):905–14.
41. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. *Science in medicine Fragile X syndrome : causes , diagnosis , mechanisms , and therapeutics*. 2012;122(12).
42. Chonchaiya, Weerasak; Schneider, Andrea; Hagerman RJ. *Fragile X: A Family of Disorders*. *Natl Institutes Heal*. 2010;165–86.
43. Loesch DZ, Bui QM, Dissanayake C, Clifford S, Gould E, Bulhak-paterson D, et al. *NIH Public Access*. 2007;31(3):315–26.
44. Bienvenu, T.; Carrié, A.; de Roux, N.; Vinet, MC.; Jonveaux, P.; Couvert, P.; Villard, L.; Arzimanoglou, A.; Beldjord, C.; Fontes, M.; Tardieu, M.; Chelly J. MECP2 mutations account for most cases of typical forms of Rett syndrome. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1377–84.
45. Mefford HC. *EEE. Duplication Hotspots, Rare Genomic Disorders and Common Disease*. *Natl Institutes Heal*. 2009;19(3):196–204.
46. Buxbaum JD. *OR*. 2009;35–43.
47. Día PAL, Raggio DV, Roche L. *Perfil genómico de riesgo en la práctica clínica*. 2009;25:45–58.
48. Betancur C, Coleman M. *Etiological Heterogeneity in Autism Spectrum Disorders : Role of Rare Variants*. 2013.
49. Carter MT, Scherer SW. *Autism spectrum disorder in the genetics clinic: a review*. *Clin Genet [Internet]*. 2013 May [cited 2014 Aug 13];83(5):399–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425232>
50. Willsey AJ, Ercan-sencicek AG, Dilullo NM, Parikshak NN, Stein JL, Walker MF, et al. *strongly associated with autism*. 2013;485(7397):237–41.
51. Jiang Y, Yuen RKC, Jin X, Wang M, Chen N, Wu X, et al. *Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing*. *Am J Hum Genet [Internet]*. Elsevier; 2013 Aug 8 [cited 2014 Jul 14];93(2):249–63. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3738824&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

52. Siniscalco D, Cirillo A, Bradstreet JJ, Antonucci N. Epigenetic findings in autism: new perspectives for therapy. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jul 14];10(9):4261–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3799534&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. LaSalle JM. A genomic point-of-view on environmental factors influencing the human brain methylome. *Epigenetics* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2014 Jun 3];6(7):862–9. Available from: <http://www.landesbioscience.com/journals/epigenetics/article/16353/>
54. Jiang, Yong-hui; Ehlers MD. Modeling Autism by SHANK Gene Mutations in Mice. *Natl Institutes Heal*. 2014;78(1):8–27.
55. Berko ER, Suzuki M, Beren F, Lemetre C, Alaimo CM, Calder RB, et al. Mosaic epigenetic dysregulation of ectodermal cells in autism spectrum disorder. *PLoS Genet* [Internet]. 2014 May [cited 2014 Jul 14];10(5):e1004402. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038484&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
56. Rommelse N, Franke B. Shared heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur child ...* [Internet]. 2010 Mar [cited 2014 Jul 14];19(3):281–95. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2839489&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Brennand, KJ.; Simone, A.; Tran, N.; Gage F. Modeling psychiatric disorders at a cellular and network levels. *Natl Institutes Heal*. 2013;17(12):1239–53.
58. Doherty JL, Owen MJ. Genomic insights into the overlap between psychiatric disorders: implications for research and clinical practice. *Genome Med* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Jul 14];6(4):29. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062063&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
59. Owen MJ. Implications of genetic findings for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull* [Internet]. 2012 Sep [cited 2014 Jun 26];38(5):904–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3446223&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
60. Carroll, Liam S.; Owen MJ. Genetic overlap between autism, schizophrenia and bipolar disorder. *Genome Med*. 2009;1(102).
61. Clarke R a, Lee S, Eapen V. Pathogenetic model for Tourette syndrome delineates overlap with related neurodevelopmental disorders including Autism. *Transl Psychiatry* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Jan

- [cited 2014 Jul 10];2(9):e158. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3565204&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Jacob S, Landeros-weisenberger A, Leckman JF. NIH Public Access. 2014;2(6):293–311.
 63. Kumar B, Prakash a, Sewal RK, Medhi B, Modi M. Drug therapy in autism: a present and future perspective. *Pharmacol Rep*. 2012;64(6):1291–304.
 64. Voineagu I, Yoo HJ. Current progress and challenges in the search for autism biomarkers. *Dis Markers* [Internet]. 2013 Jan;35(1):55–65. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3774962&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 65. Lee YJ, Oh SH, Park C, Hong M, Lee AR, Yoo HJ, et al. Advanced pharmacotherapy evidenced by pathogenesis of autism spectrum disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2014 Apr;12(1):19–30. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4022762&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 66. Rogers SJ, Vismara LA. NIH Public Access. 2010.
 67. Sung M, Chin CH, Lim CG, Liew HSA, Lim CS, Kashala E, et al. What's in the pipeline? Drugs in development for autism spectrum disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2014 Jan;10:371–81. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3934669&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 68. Owley T, Brune CW, Salt J, Psy DC, Walton L, Ed M, et al. NIH Public Access. 2011;3(1):1–7.
 69. Polanczyk G, Bigarella MP, Hutz MH, Rohde LA. Pharmacogenetic approach for a better drug treatment in children. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2010 Jan;16(22):2462–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513229>
 70. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, Sequeira a F, Marques CE, Miguel TS, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010 Oct [cited 2014 Sep 13];10(5):418–30. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19997080>

AGRADECIMIENTOS

Se agradece la colaboración de la Mtra. Josefina Clavier, la Dra. Gabriela Garrido y la Br. Evelyn Segredo.

También se agradece al Dr. Guilherme V. Polanczyk, Dr. Astrid Vicente, Dra. Catalina Betancur, Dr. Stephen Scherer y Dra. Melissa Carter por el envío de sus respectivas publicaciones.

Por último se agradece al Dr. Víctor Raggio por su continua colaboración en este trabajo que ha hecho posible su realización.

ANEXOS

Figura 1: Heterogeneidad genética y fenotípica de los TEA. Adaptada de: Eapen V, Crnčec R, Walter A. Exploring Links between Genotypes, Phenotypes, and Clinical Predictors of Response to Early Intensive Behavioral Intervention in Autism Spectrum Disorder. Front Hum Neurosci [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jul 14];7(September):567.

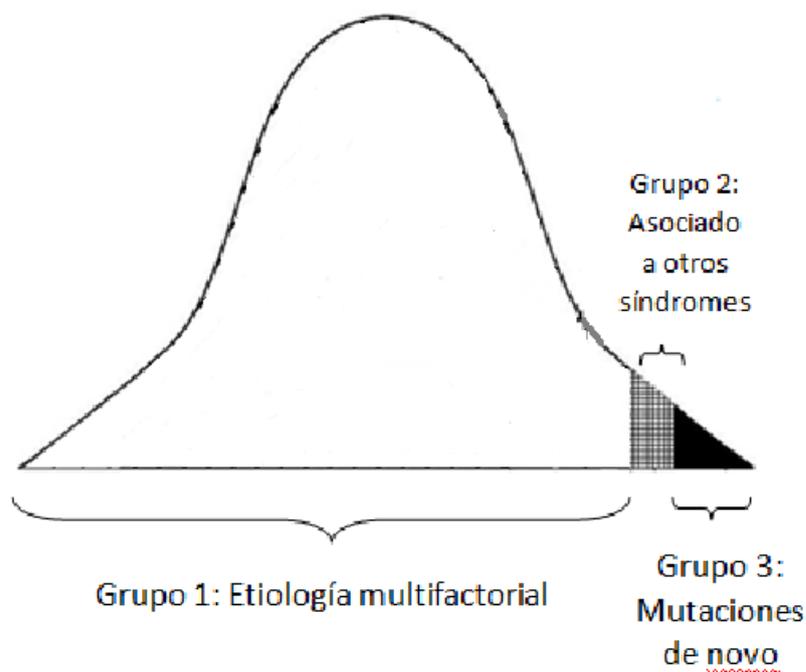


Figura 2: Genograma de familias con TEA con variantes genéticas relevantes. Extraído de: Jiang Y, Yuen RKC, Jin X, Wang M, Chen N, Wu X, et al. Detection of clinically relevant genetic variants in autism spectrum disorder by whole-genome sequencing. Am J Hum Genet [Internet]. Elsevier; 2013 Aug 8 [cited 2014 Jul 14];93(2):249–63.

(1-2) Familias con mutaciones *de novo* deletéreas posibles causantes de evento.

(3-4) Familias con mutaciones heredadas en genes autosómicos.

Con la flecha se indica el caso índice, abajo del mismo se indica la variante genética implicada en el evento. En el cuadro 1 se observa que la variante del caso índice es una mutación sin sentido en un gen relacionado con el ritmo circadiano. En cuadro 2 se observa que la variante implicada subyace también a la etiología del síndrome de X Frágil. En relación al cuadro 3, la variante implicada se asocia con el síndrome de CHARGE. En el cuadro 4, la variante implicada en el caso índice se encuentra relacionada con el síndrome de Timothy.

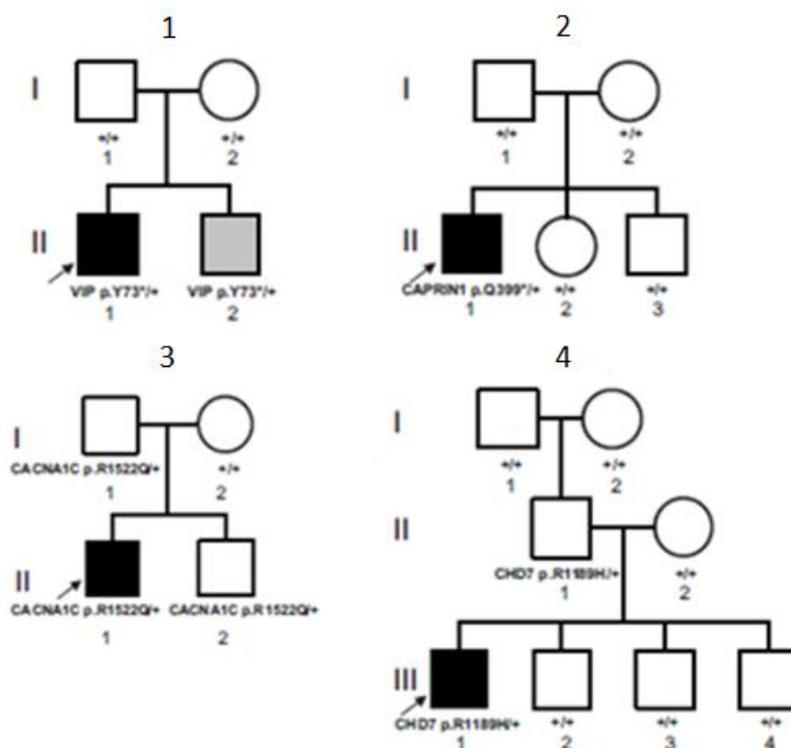


Figura 3: Algoritmo diagnóstico usado para la evaluación de pacientes con discapacidad intelectual de causa desconocida. El mismo también se aplica en pacientes con TEA. Adaptado de: Deth RC. Genomics, intellectual disability, and autism. N Engl J Med [Internet]. 2012 Jun 7;366(23):2231–2; author reply 2232.

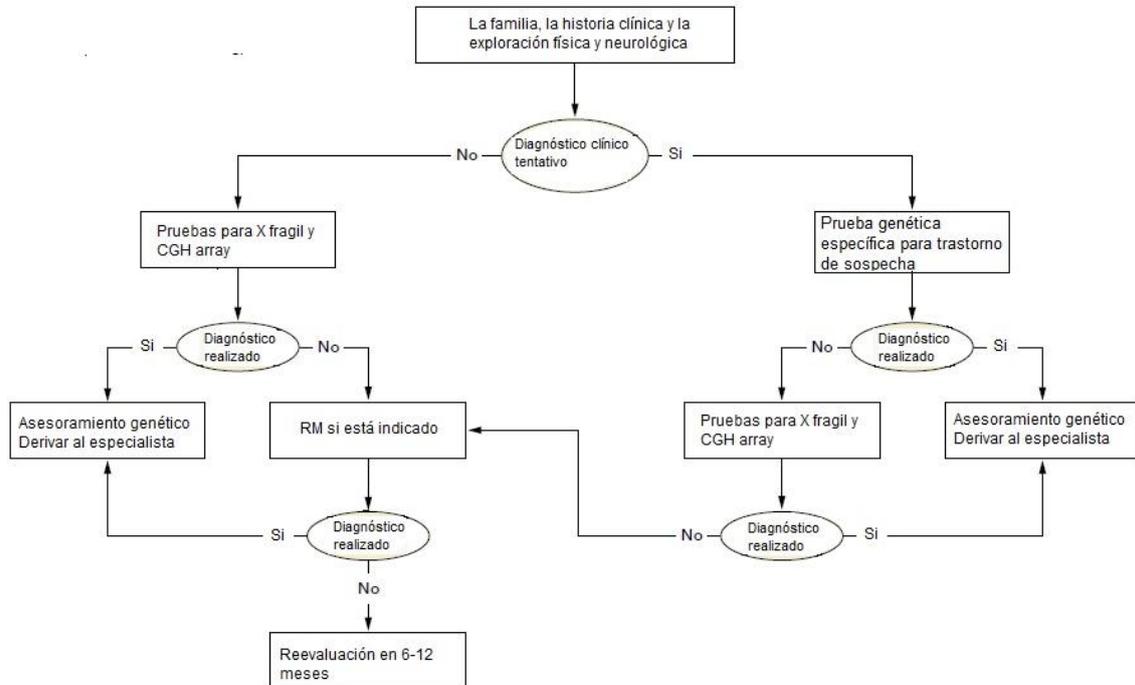


Tabla 1. Criterios Diagnósticos de los TEA. Tomado del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), de la Asociación Psiquiátrica Americana, edición 2014.

Criterios del DSMV para el Diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista	
A	Deficiencias persistentes en la comunicación social y en la interacción social en diversos contextos
B	Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades,
C	Los síntomas han de estar presentes en las primeras fases del período de desarrollo (pero pueden no manifestarse totalmente hasta que la demanda social supera las capacidades limitadas, o pueden estar enmascarados por estrategias aprendidas en fases posteriores de la vida).
D	Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento habitual
E	Estas alteraciones no se explican mejor por la discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual) o por el retraso global del desarrollo.

Tabla 2: Clasificación de factores de riesgo ambientales asociados al desarrollo de TEA.

Factores de Riesgo	
Prenatales	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias durante el embarazo - Diabetes gestacional - Fármacos - Infecciones virales maternas (posible interacción con IL-6) - Rubéola congénita - Exposición fetal al alcohol, talidomida, ácido valproico, misoprostol, antidepresivos ISRS. - Exposición durante el embarazo a insecticidas organofosforados (clorpirifos)
Perinatales	<ul style="list-style-type: none"> - Presentación fetal (por complicaciones del cordón umbilical) - Sufrimiento fetal - Lesiones durante el parto - Parto múltiple - Hemorragias materna - Nacimiento en verano - Bajo peso al nacer o pequeño para la edad gestacional - Puntuación de Apgar baja al minuto - Aspiración de meconio - Anemia neonatal - Incompatibilidad ABO o Rh - Hiperbilirrubinemia
Postnatales	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de meningitis - Traumatismos encéfalos craneanos - Crisis epilépticas - Otitis medias crónicas - Empleo de fármacos ototóxicos - Deprivación afectiva
Asociaciones Epidemiológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Edad del padre (por cada año que aumenta la edad del padre, también lo hacen las mutaciones en la espermatogénesis) - No hay evidencias que relacionen las vacunas y el estatus socioeconómico con el desarrollo de TEA

Tabla 3: Asociación de variantes genéticas con el desarrollo de TEA evidenciadas a través de estudios GWAS. Adaptado de: Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jun [cited 2014 Jul 11];22(3):229–37.

Estudios GWAS en autismo						
Estudio	Muestra	N	SNP	Banda Cromosómica	Gen	OR
Wang et al.	AGRE	3101 sujetos; 1299 casos; 780 familias	rs4307059	5p14.1	Ninguno	1.19
	ACC	1204 casos; 6491 controles				
	CAP	1390 sujetos; 504 casos; 447 familias				
	CART	108 casos; 540 controles				
Weiss et al.	AGRE	3000 sujetos; 780 familias	rs10513025	5p15.2	SEMA5A TAS2R1	0.55
	NIMH	1233 sujetos; 341 familias	rs10513026			0.53
	Montreal	318 tríos	rs16883317			0.53
	AGP	1755 tríos				

Anney et al.	AGP	1369 familias; 1385 probandos	rs4141463	20p12.1	MACROD2	0.56
	AGRE	810 familias				

Tabla 4: Síndromes genéticos y alteraciones cromosómicas vinculados al TEA, con su respectiva frecuencia de co-diagnóstico.

Síndrome	Frecuencia de co-diagnóstico	Gen
X Frágil	>45-70%	FMR1
CHARGE	?	CHD7
Timothy	>75%	CACNA1C
Rett	>50%	MECP2
Down	>5-15%	Triplicación Cr 21
Angelman	>50%	UBE3A (materno)
Neurofibromatosis	>4%	NF1/NF2
Potocki-Lupski	>90%	Duplicaciones Cr 17p
Smith-Lemli-Opitz	>50-75%	DHCR7
Esclerosis tuberosa	>40-50%	TSC1/TSC2
Macrocefalia	>75%	PTEN
Turner	?	Monosomía X
Prader-Willi	19%	Duplicación Cr 15q11-q13