

NUEVO ESTUDIO PUBLICADO EN 'SCIENCE'

La herencia del autismo de padres a hijos se relaciona con variantes genéticas raras

Investigadores españoles han participado en un estudio internacional que identifica diversas variantes genéticas relacionadas con el autismo. Dichas modificaciones perfilan un nuevo paisaje genético para el espectro autista. Los resultados se publican esta semana en *Science*.

SINC

19/4/2018 20:00 CEST



Uno de cada 160 niños padece un trastorno del espectro autista, una patología que altera las habilidades comunicativas, el comportamiento social y el lenguaje. / Fotolia

Un estudio internacional llevado a cabo con 2.600 familias revela el impacto de las variantes genéticas raras heredadas en el autismo, un trastorno poligénico y de difícil diagnóstico y tratamiento. La investigación, publicada en la revista *Science*, identifica diversas variantes relacionadas que están causadas por deleciones, duplicaciones en tándem, inversiones, cambios estructurales complejos y diversos tipos de elementos genéticos móviles que perfilan un nuevo paisaje genético para el espectro autista.

En el trabajo participan expertos de una treintena de instituciones de todo el mundo, entre los que destacan Bru Cormand, del Instituto de Biomedicina de

la UB (IBUB), el Instituto de Investigación Sant Joan de Déu (IRSJD) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER); Claudio Toma, de la Facultad de Biología de la UB; Roser Corominas, de la Universidad Pompeu Fabra, del CIBERER y del IMIM; Isabel Rueda, del Hospital Universitario Sant Joan de Déu; Amaia Hervás y Silvina Guijarro, del Hospital Universitario Mutua Terrassa, y M.^a Jesús Arranz, directora del laboratorio de investigación de la Fundación Docencia e Investigación Mutua Terrassa.

Dirigida por el experto Jonathan Sebat (Universidad de California - San Diego, Estados Unidos), la nueva investigación representa todo un paso adelante para conocer el complejo mapa genético y molecular del autismo. En ella también participa Craig Venter, un referente internacional en el desciframiento del genoma humano.

El estudio revela que las variantes estructurales identificadas contribuyen al 11 % de los casos de autismo, una cifra importante

¿Qué nos dice la genética sobre el origen del autismo?

Según la Organización Mundial de la Salud, uno de cada 160 niños padece un trastorno del espectro autista (TEA), una patología multifactorial que altera las habilidades comunicativas, el comportamiento social y el lenguaje. Los afectados necesitan una asistencia integrada con la colaboración del sector médico, el educativo, y el social. La gran diversidad clínica y etiológica asociada a las patologías del TEA —con un grado de afectación distinto en cada caso— complica la definición de criterios diagnósticos y de prácticas clínicas y asistenciales.

Sus causas son todavía bastante desconocidas. Sin embargo, los avances en genómica y biología molecular indican que tiene una base genética compleja. Un diagnóstico a tiempo es decisivo para iniciar intervenciones psicosociales desde el comienzo de la infancia y potenciar el progreso y el bienestar de las personas afectadas.

Según explica Bru Cormand, “el nuevo trabajo se desmarca de la investigación previamente realizada sobre la genética del autismo porque explora el impacto en el autismo de las variantes genéticas raras heredadas, cuando la mayoría de trabajos anteriores investigan las variantes raras de novo, es decir, mutaciones que aparecen durante la formación de los gametos pero que no están presentes en los progenitores”.

En segundo lugar, el trabajo se centra en las alteraciones estructurales, es decir, en los cambios de segmentos largos de ADN —deleciones, duplicaciones, inserciones o inversiones—, mientras que anteriormente la investigación analizaba sobre todo cambios de un único nucleótido.

“Este tipo de variantes genéticas son especialmente relevantes por su impacto potencial sobre la regulación de la expresión génica. Hay estudios con un número mayor de pacientes, pero el nuevo trabajo aborda una perspectiva innovadora de la genética del autismo que ha exigido un enorme esfuerzo de análisis bioinformático de datos”, añade.

En busca del paisaje genético del espectro autista

En el estudio participan unas 1.000 familias, lo que implica a más de 3.000 individuos entre afectados, hermanos sanos y progenitores, y a unos 2.000 más en el estudio de réplica. Una tercera parte de las familias del estudio inicial participan por primera vez en la investigación y provienen de la muestra clínica REACH, que incluye a afectados del Hospital Universitario Mutua Terrassa, del Hospital Universitario Sant Joan de Déu y de centros clínicos de California (Estados Unidos).

Los demás participantes forman parte de la plataforma Simons Simplex Collection (SSC), un proyecto de la Iniciativa para la Investigación del Autismo de la Fundación Simons (SFARI), creada en Estados Unidos para impulsar la investigación sobre la genética asociada al autismo.

El uso de la técnica de secuenciación del genoma entero (*whole-genome sequencing, WGS*) ha permitido identificar variantes estructurales que no eran detectables mediante otras técnicas —biochips CGH/SNP o secuenciación del exoma (*whole-exome sequencing, WES*)— por su reducido tamaño o por su localización en regiones no codificantes.

Una de las contribuciones más significativas del trabajo es la clasificación de regiones funcionales relevantes en el genoma según su intolerancia a presentar variantes estructurales. En los pacientes, en concreto, se han estudiado regiones implicadas en la regulación de la expresión génica (inicios de transcripción, 3'-UTR y promotores del cerebro fetal) en genes que son intolerantes a las variantes estructurales (y que por tanto, cuando las tienen, es con consecuencias muy adversas).

La gran diversidad clínica y etiológica asociada a las patologías del TEA complica el diagnóstico y las prácticas clínicas y asistenciales

En palabras de la investigadora Roser Corominas (UPF-CIBERER-IMIM), “uno de los principales retos de la técnica WGS es la interpretación de las variantes identificadas”. La experta aclara que el WGS tiene la capacidad de secuenciar todo el genoma, pero que el impacto funcional de la mayoría de las alteraciones identificadas hasta ahora es todavía bastante desconocido: “Para resolver estas incertidumbres, son imprescindibles herramientas bioinformáticas sofisticadas –algunas de las cuales se utilizan en este estudio– y análisis funcionales a gran escala”.

Según los expertos, si se excluyen las variantes estructurales patogénicas conocidas –que representan el 1,9 % de los casos de TEA–, el estudio revela que las variantes estructurales identificadas contribuyen al 11 % de los casos, una cifra importante. De estas, la mitad son mutaciones de novo que afectan a genes concretos, y la otra mitad son mutaciones heredadas que alteran elementos reguladores o genes. Si a estas cifras se suman las mutaciones puntuales raras y las variaciones frecuentes ya conocidas, estamos cada vez más cerca de perfilar el paisaje genético completo del espectro autista, aunque todavía queda bastante camino por recorrer.

¿Herencia materna o paterna? Un rompecabezas complejo

El estudio revela que hay una mayor transmisión paterna de variantes estructurales en regiones reguladoras de la expresión génica que no toleran variaciones. Este resultado –uno de los más inesperados del estudio– va en

sentido contrario a lo que se sabía sobre la transmisión de mutaciones que originan proteínas truncadas, un proceso asociado a la predominancia materna.

La idea general de que el riesgo genético transmitido provendría predominantemente de las madres se basa en su menor vulnerabilidad al trastorno. Según el nuevo estudio, los efectos de la herencia paterna o materna en el riesgo genético del autismo son más complejos de lo que se pensaba.

En opinión de Amaia Hervás, coordinadora de los equipos clínicos del estudio del área de Barcelona, y M.^a Jesús Arranz, coordinadora de los trabajos genéticos de Mutua Terrassa, “los resultados de esta investigación ayudan a entender mejor los mecanismos genéticos que contribuyen a la aparición del autismo hereditario, y facilitarán el desarrollo futuro de herramientas de tratamiento farmacológico”.

El esfuerzo para definir con mayor precisión los componentes del paisaje genético del autismo ha dado lugar a un listado de genes que están alterados en los pacientes. Estos nuevos descubrimientos, que dan pistas sobre las grandes funciones del cerebro que están alteradas, también revelan cuáles son los elementos del genoma que podrían ser dianas para desarrollar futuras terapias.

Tal como indican los autores, “la investigación revela que muchas de las alteraciones detectadas en los pacientes tienen un impacto sobre elementos que regulan la expresión de genes. Aunque aún se está lejos de las aplicaciones terapéuticas, esto podría abrir futuras opciones para obtener mejoras clínicas en los pacientes si somos capaces de modular —es decir, aumentar o disminuir— la expresión de determinados genes”.

Referencia bibliográfica:

William M. Brandler, Danny Antaki, Madhusudan Gujral, Morgan L. Kleiber, Joe Whitney et al. "Paternaly inherited cis-regulator ystructural variants are associatedwith autism". *Science*, 19 de abril de 2018,10.1126/science.aan2261

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

DELECCIONES | DUPLICACIONES | VARIANTES | RARAS | GENÉTICA |
AUTISMO | HERENCIA |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)