Hospital Universitario Ramón y Cajal

Universidad de Alcalá

Abordaje Multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (XVII)

Organizado por:

IR y CIS

R y C

Servicio de Pediatría. B. García Cuartero. Jefa de Servicio

3 de Noviembre de 2023

Salón de Actos. Planta 0 D.

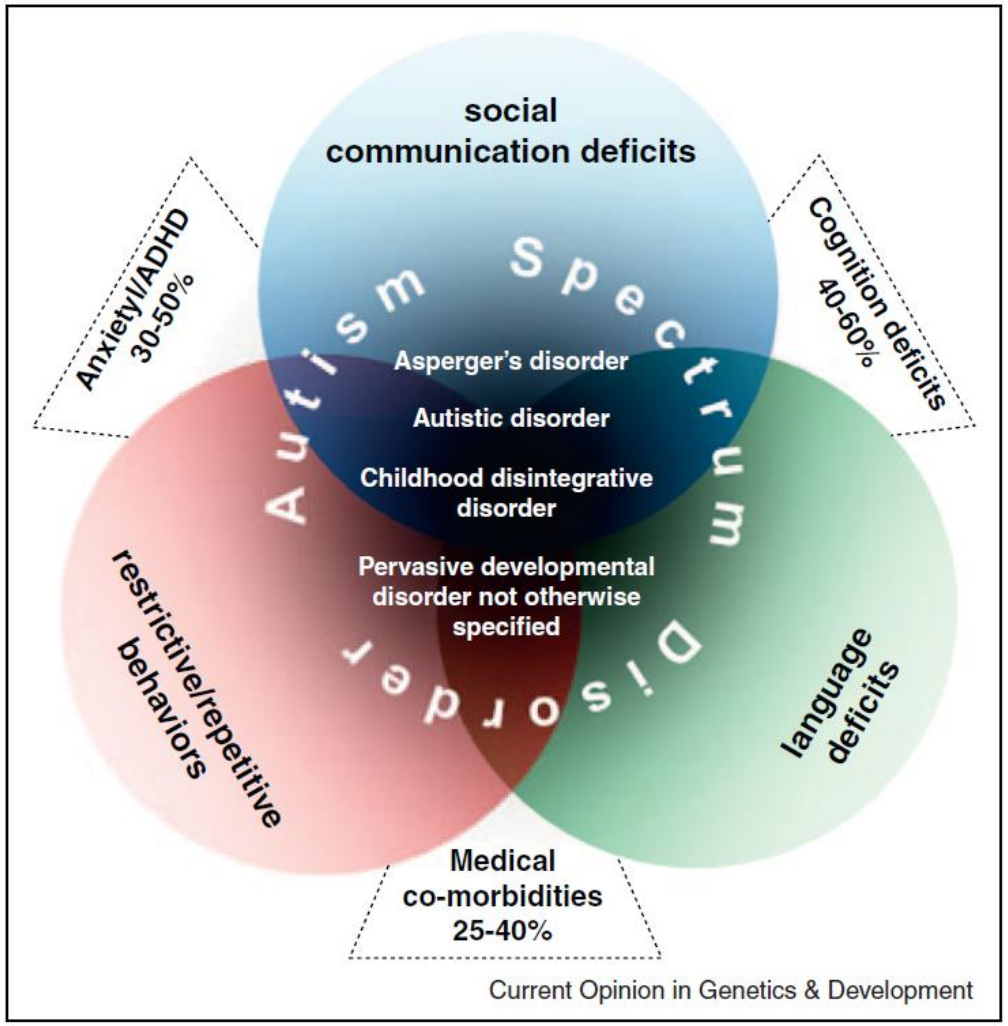
Hospital Universitario Ramón y Cajal

Implicaciones genéticas en los trastornos del espectro autista

Dra. Sara Álvarez de Andrés

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA)

*Entidad **clínicamente** compleja y heterogénea*



- **Alta Prevalencia (>1% de la población, 1/59 individuos)**
- Relación Hombre/Mujer 4:1
- **Alta heredabilidad**

- **Presentación clínica caracterizada por**
  - Dificultad en la Interacción social
  - Deficit comunicación verbal y no verbal
  - Comportamientos o intereses repetitivos

- Adicionalmente, esos trastornos pueden asociarse a:

- alteraciones neurológicas (epilepsia, esquizofrenia ó discapacidad intelectual)
- manifestaciones clínicas (pej: dismorfias ó problemas gastrointestinales)
- Trastornos del comportamentales (ansiedad, TDAH y otras complicaciones médicas complejas asociadas)

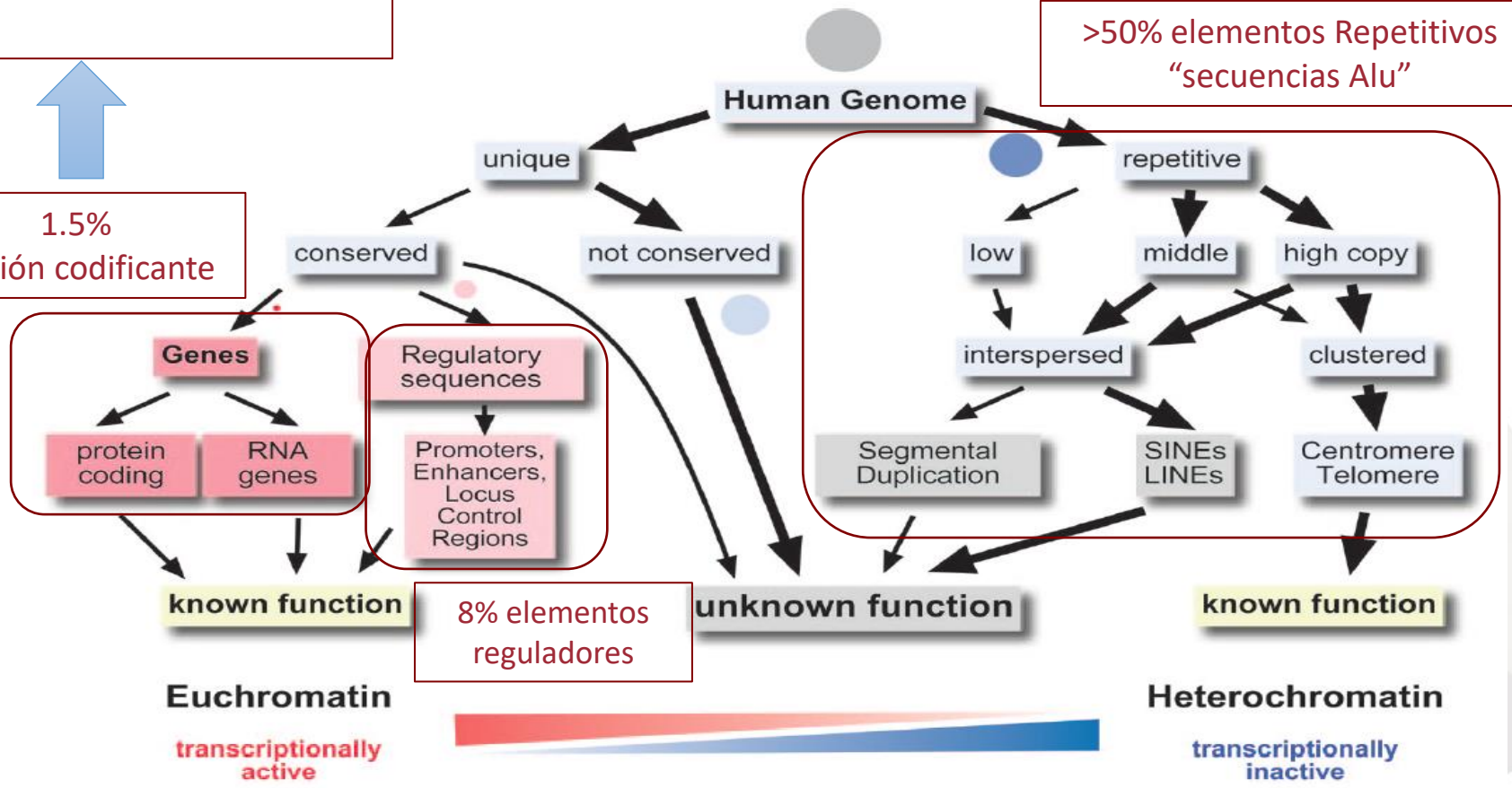
La heredabilida de TEA reside en el genoma

Estudios de población estiman que el componente genético es el factor determinante en el desarrollo del TEA

En el exoma se localizan el 85% de las alteraciones asociadas a enfermedades Mendelianas

1.5% región codificante

>50% elementos Repetitivos "secuencias Alu"



8% elementos reguladores

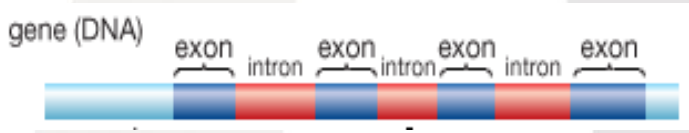
3,000,000, 000 bp

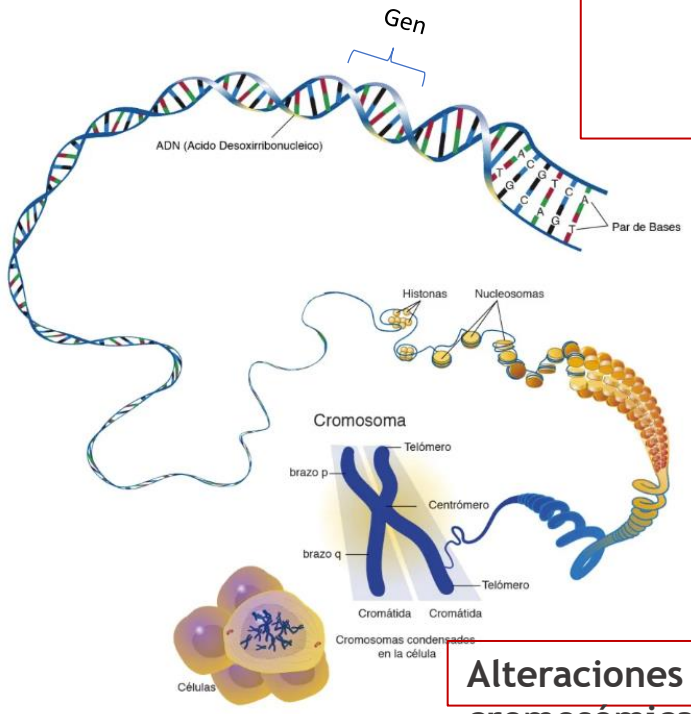
El Trastorno del Espectro Autista (TEA)

*Entidad **geneticamente** compleja*

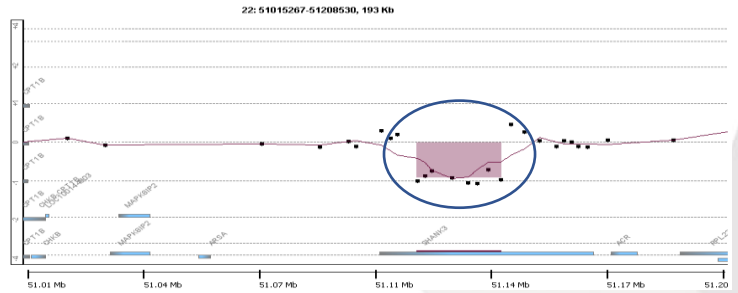
Alteraciones Génicas

- Variantes raras o comunes
  - SNV
  - Indels
- Variantes codificantes (exónicas) o no codificantes

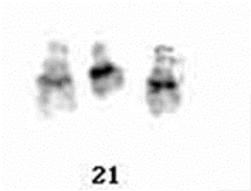




Síndromes de microdeleción (CNVs)



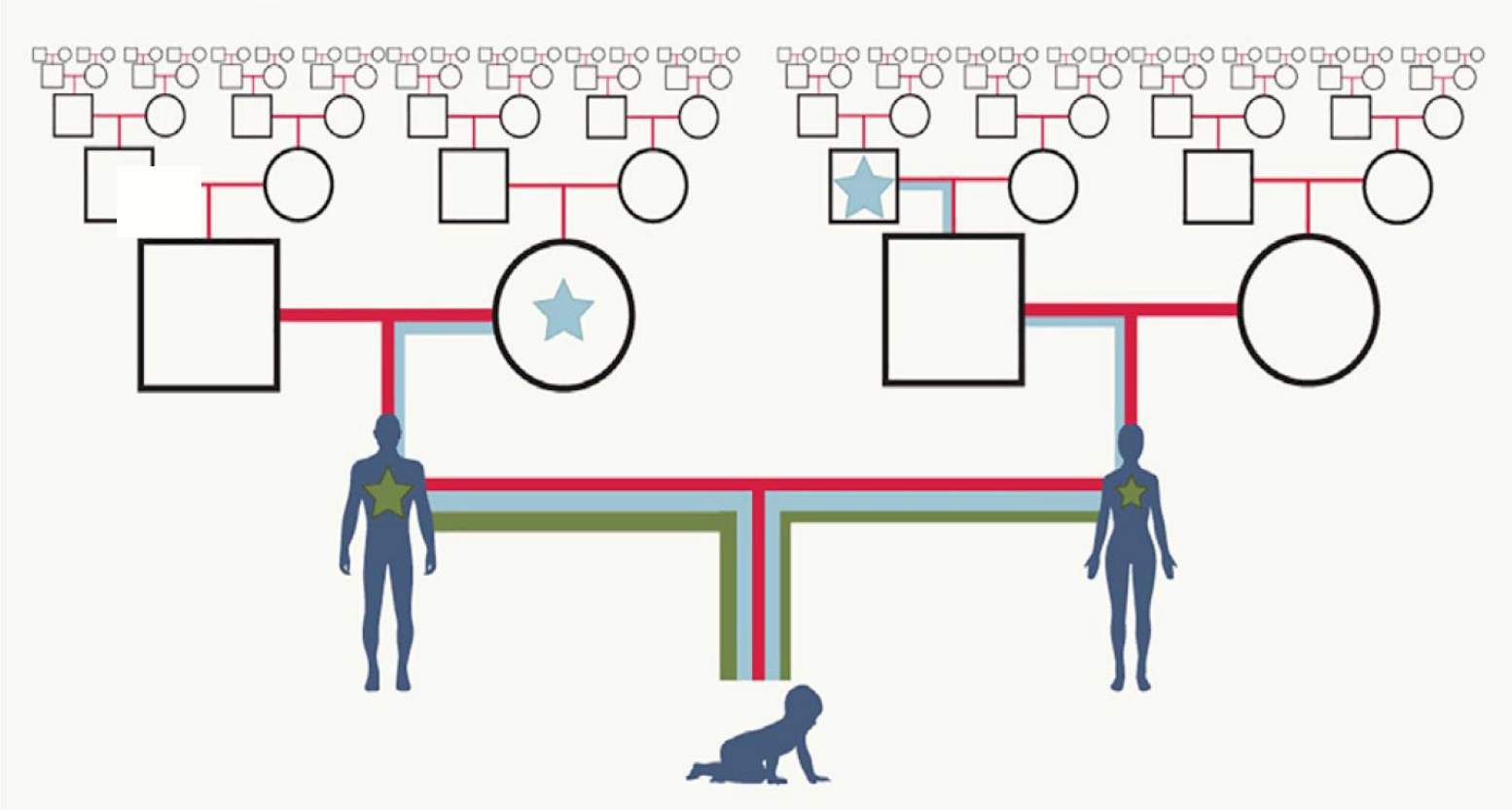
Alteraciones cromosómicas

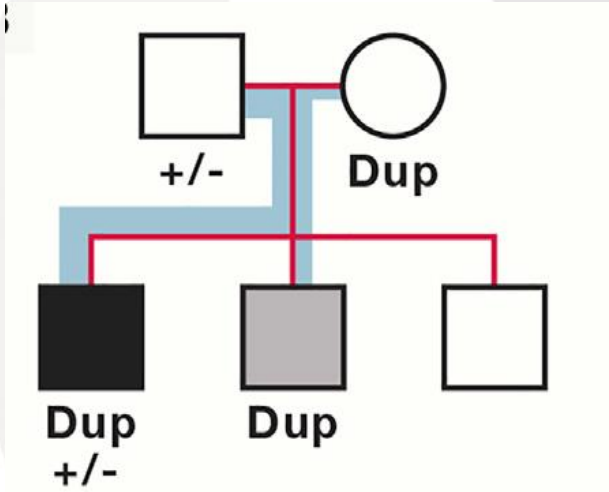


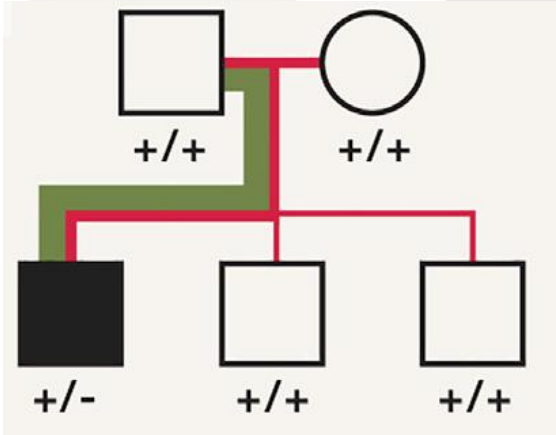
El Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Patrones de herencia heterogéneos

Poligénico **Variantes “raras” heredadas** **De Novo**







Lakoucheva, L.M et al. Cell 178, 2019, 1287-1298

La Arquitectura Genética del TEA

Síndromes genéticos relacionados con el TEA (10%)

Alt. Cromosómicas (5%):

- Trisomía 21
- Sdr de Turner
- dup (15)(q11q13)
- Etc..

Enf. Mendelianas (3%):

- X-fragil (1-2%)
- Esclerosis tuberosa (1%)
- S. Rett (0.5%)
- Etc..

Sdr. de deleción de genes contiguos (2%):

- S. Williams-Beuren
- S. Sotos
- S. Phelan-McDermid
- Etc.

TEA No Sindrómico

Caracterizados por presentar Fenotipos con:

- Otras alteraciones neurológicas:
  - discapacidad intelectual
  - Epilepsia
  - etc..
- Malformaciones asociadas
- Facies característica

NIMGenetics
New Integrated Medical Genetics

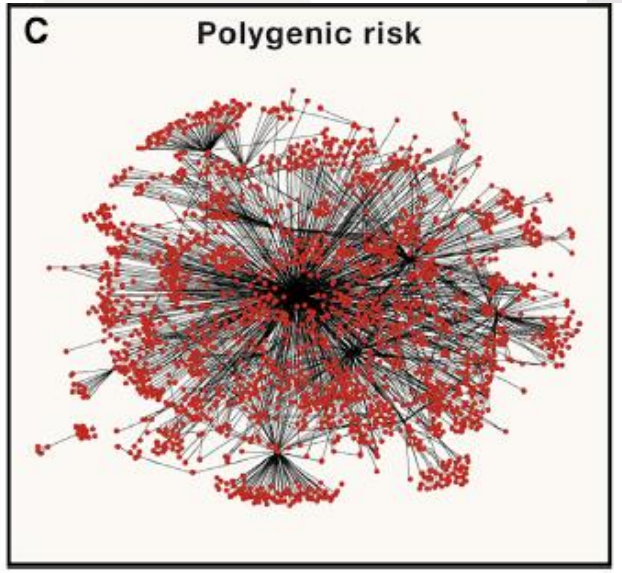
La Arquitectura Genética del TEA

Síndromes genéticos relacionados con el TEA (10%)

- **Alt. Cromosómicas (5%)**
- **Enf. Mendelianas (3%)**
- **Sdr. de deleción de genes contiguos (2%)**

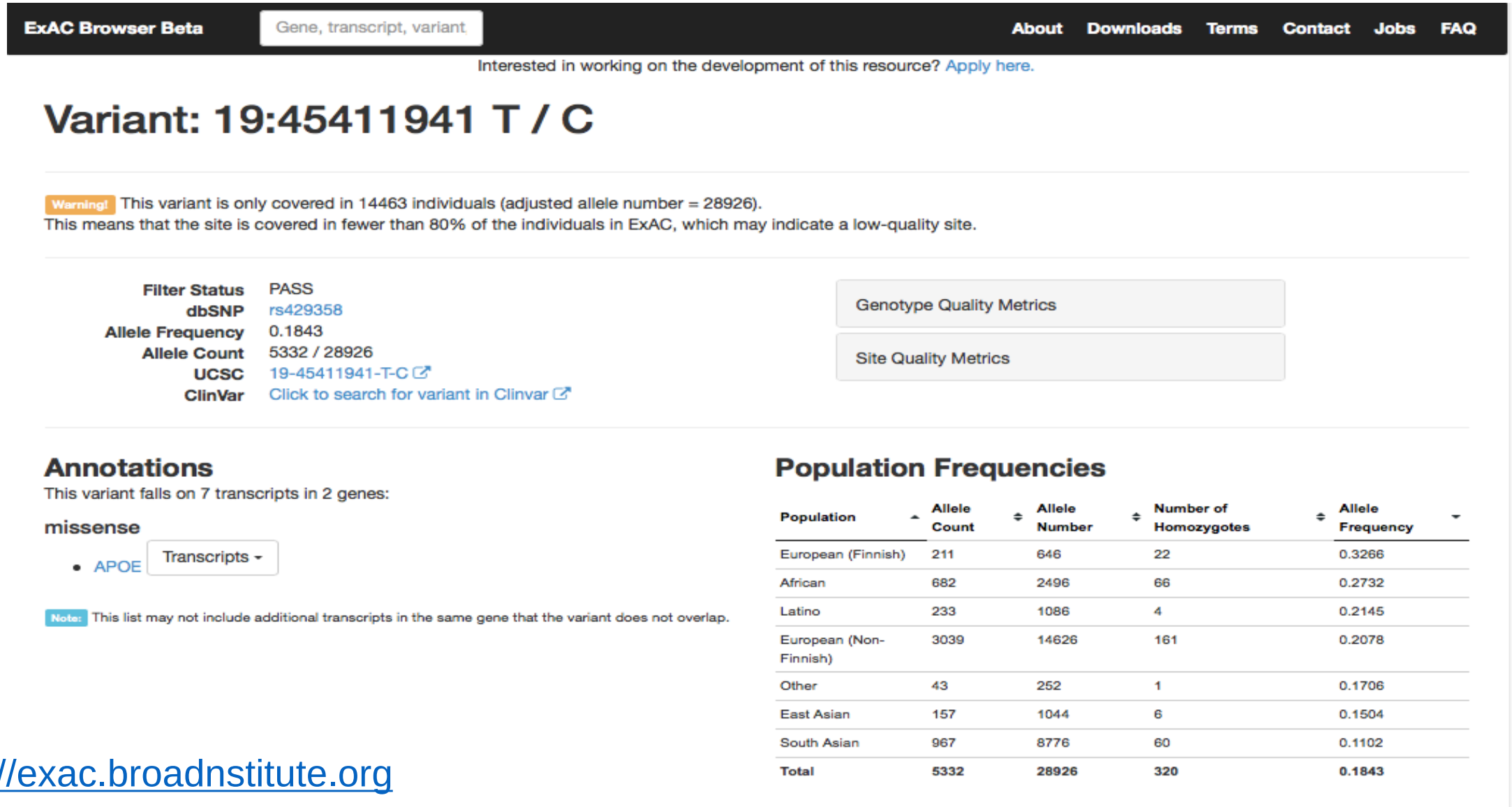
TEA No Sindrómico

Herencia compleja Poligénica (50%-80%)



Gaugler T et al Nat Genet. 2014 Aug;46(8):881-5.

Frecuencias poblacionales: SNP vs variante



ExAC Browser Beta | Gene, transcript, variant | About | Downloads | Terms | Contact | Jobs | FAQ

Interested in working on the development of this resource? Apply here.

Variant: 19:45411941 T / C

Warning! This variant is only covered in 14463 individuals (adjusted allele number = 28926).
This means that the site is covered in fewer than 80% of the individuals in ExAC, which may indicate a low-quality site.

Filter Status	PASS
dbSNP	rs429358
Allele Frequency	0.1843
Allele Count	5332 / 28926
UCSC	19-45411941-T-C
ClinVar	Click to search for variant in Clinvar

Genotype Quality Metrics

Site Quality Metrics

Annotations

This variant falls on 7 transcripts in 2 genes:

missense

- APOE Transcripts

Note: This list may not include additional transcripts in the same gene that the variant does not overlap.

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
European (Finnish)	211	646	22	0.3266
African	682	2496	66	0.2732
Latino	233	1086	4	0.2145
European (Non-Finnish)	3039	14626	161	0.2078
Other	43	252	1	0.1706
East Asian	157	1044	6	0.1504
South Asian	967	8776	60	0.1102
Total	**5332**	**28926**	**320**	**0.1843**

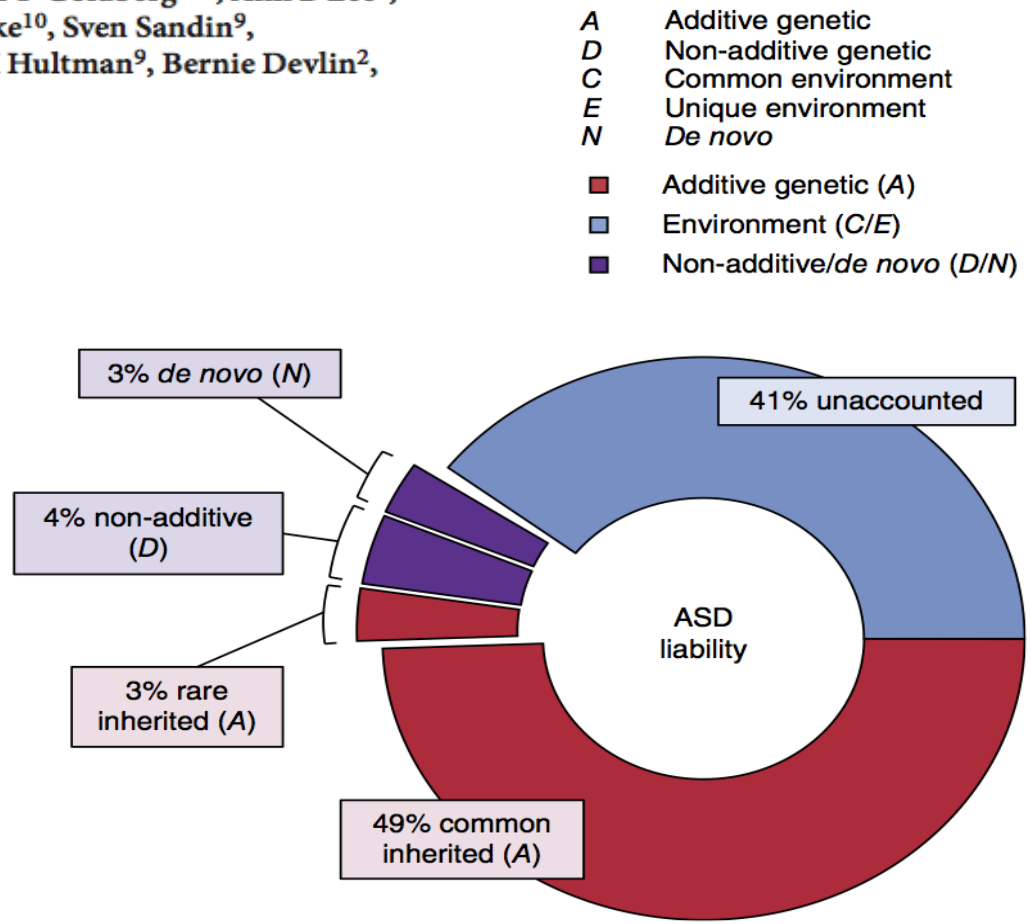
http://exac.broadnstitute.org

Most genetic risk for autism resides with common variation

Trent Gaugler[1], Lambertus Klei[2], Stephan J Sanders[3,4], Corneliu A Bodea[1], Arthur P Goldberg[5–7], Ann B Lee[1], Milind Mahajan[8], Dina Manaa[8], Yudi Pawitan[9], Jennifer Reichert[5,6], Stephan Ripke[10], Sven Sandin[9], Pamela Sklar[6–8,11,12], Oscar Svantesson[9], Abraham Reichenberg[5,6,13], Christina M Hultman[9], Bernie Devlin[2], Kathryn Roeder[1,14] & Joseph D Buxbaum[5,6,8,11,15,16]

Estudio de GWAS (531,906 SNPs)
N= 3046 individuos
Casos TEA= 466 individuos
Controles = 2580 individuos

- **La mayor parte del riesgo genético** asociado al autismo proviene de **variantes comunes** (SNPs) y no de variantes "raras" de novo o heredadas
- **La variación genética representa** aproximadamente el **50 por ciento de la responsabilidad** del autismo
- A pesar de que **cada una** ejerce sólo un **efecto pequeño** en el código genético **en su conjunto producen un impacto sustancial.**



Gaugler T et al Nat Genet. 2014 Aug;46(8):881-5.

Una heredabilidad estimada del 50% sugiere que los factores genéticos explican el 50% del riesgo

Estudios de gemelos/Hermanos

1.6 millones de familias con al menos dos hijos:
- 5,799,875 parejas de primos
- 2,642,064 Hermanos de padre y madre
- 432,281 hermanos de madre
- 445,531 hermanos de padre
- 37,570 Mellizos y Gemelos

14,516 casos de TEA
5,689 (39%) Dx de TEA antes de los 10 años

Carácterísticas del Estudio:
- Estudio Homogéneo (Sueco)
- Controla factores como:
  - Edad Materna
  - Antecedentes Psiquiatricos en la familia
  - Ratio Niños/Niñas
  - Exposición ambiental a factores únicos
- Seguimiento de nacidos entre 1982-2007 y Dx de TEA antes del 2010

Table 2. Autism Spectrum Disorder and Autistic Disorder Heritability

Models, Terms Included[b]	Estimated Variance (95% CI)[a]				
	Additive Genetic[d]	Dominant Genetic	Environment		Total Genetic[e]
			Shared	Nonshared	
Autism spectrum disorder					
Full model[f]	0.33 (0.00-0.55)	0.16 (0.00-0.59)	0.05 (0.00-0.17)	0.46 (0.24-0.65)	0.49 (0.21-0.75)
Excluding the dominant genetic term	0.42 (0.19-0.55)	NA	0.04 (0.00-0.15)	0.54 (0.45-0.66)	0.42 (0.19-0.55)
Excluding the shared environment term	0.44 (0.24-0.55)	0.13 (0.00-0.51)	NA	0.43 (0.23-0.55)	0.57 (0.45-0.77)
Excluding the additive genetic term	NA	0.45 (0.18-0.71)	0.14 (0.07-0.20)	0.41 (0.21-0.62)	0.45 (0.18-0.71)
Additive genetic + nonshared environment	0.50 (0.45-0.56)	NA	NA	0.50 (0.44-0.55)	0.50 (0.45-0.56)
Dominant genetic + nonshared environment	NA	1.00 (1.00-1.00)	NA	0.00 (0.00-0.00)	1.00 (1.00-1.00)
Shared + nonshared environment term	NA	NA	0.24 (0.21-0.26)	0.76 (0.73-0.79)	NA
Nonshared environment term only	NA	NA	NA	1.00 (1.00-1.00)	NA

Sandin, SA. Et al JAMA. 2014 May 7;311(17):1770-7

Estudio sueco (1982-2007)

Impacto del modelo de Herencia complejo Poligénico

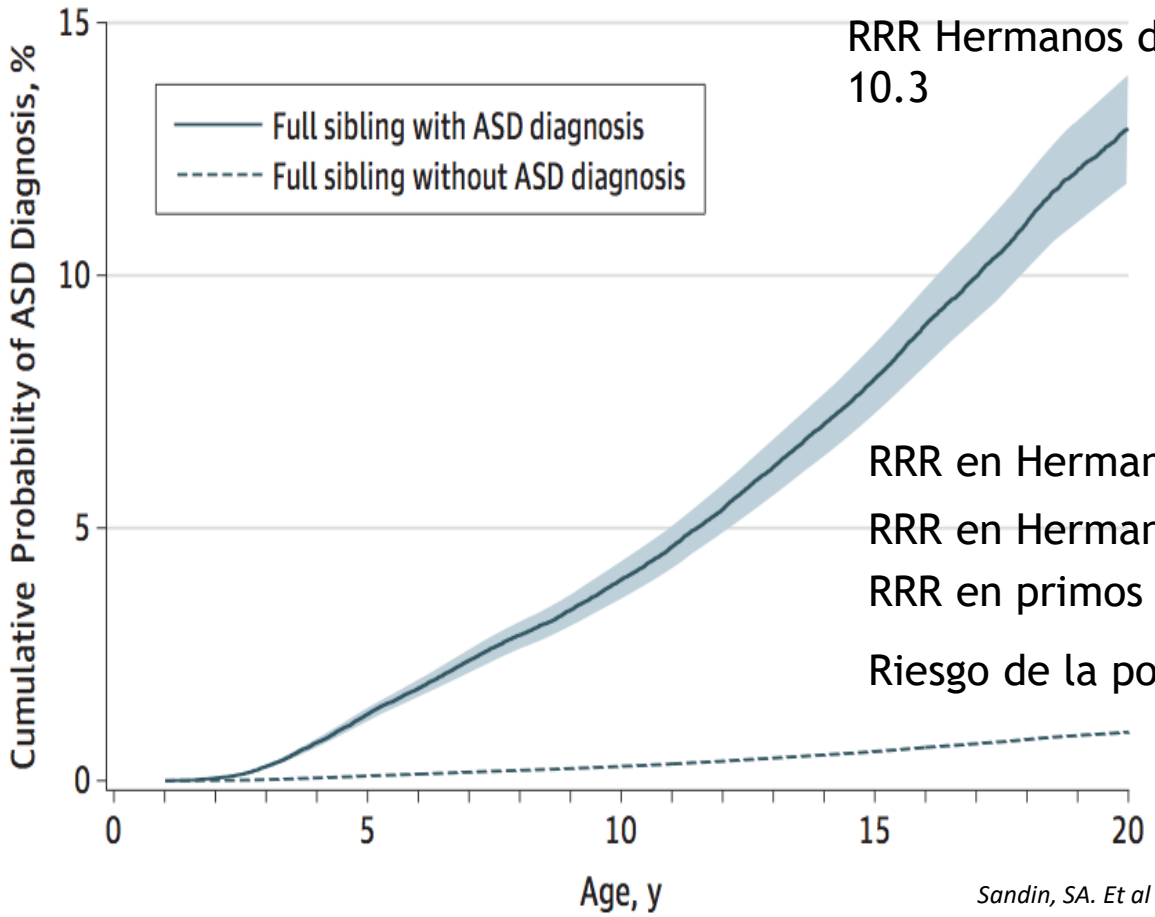
Estudios de gemelos/Hermanos

1.6 M de familias con al menos dos hijos:
- 5,799,875 parejas de primos
- 2,642,064 Hermanos
- 432,281 hermanos de madre
- 445,531 hermanos de padre
- 37,570 Mellizos y Gemelos

14,516 casos de TEA
5,689 (39%) TEA <10 años

No se encontraron evidencias que apoyen una diferencia específica por sexo en el RRR

Figure 1. Age-Cumulative Probabilities for ASD Diagnosis in Siblings With a Full Sibling With ASD and in Siblings With a Full Sibling Without an ASD Diagnosis



RRR Hermanos de padre y madre = 10.3

RRR en Hermano de madre = 3.3

RRR en Hermano de padre = 2.9

RRR en primos = 2

Riesgo de la población general =1%

Sandin, SA. Et al JAMA. 2014 May 7;311(17):1770-7

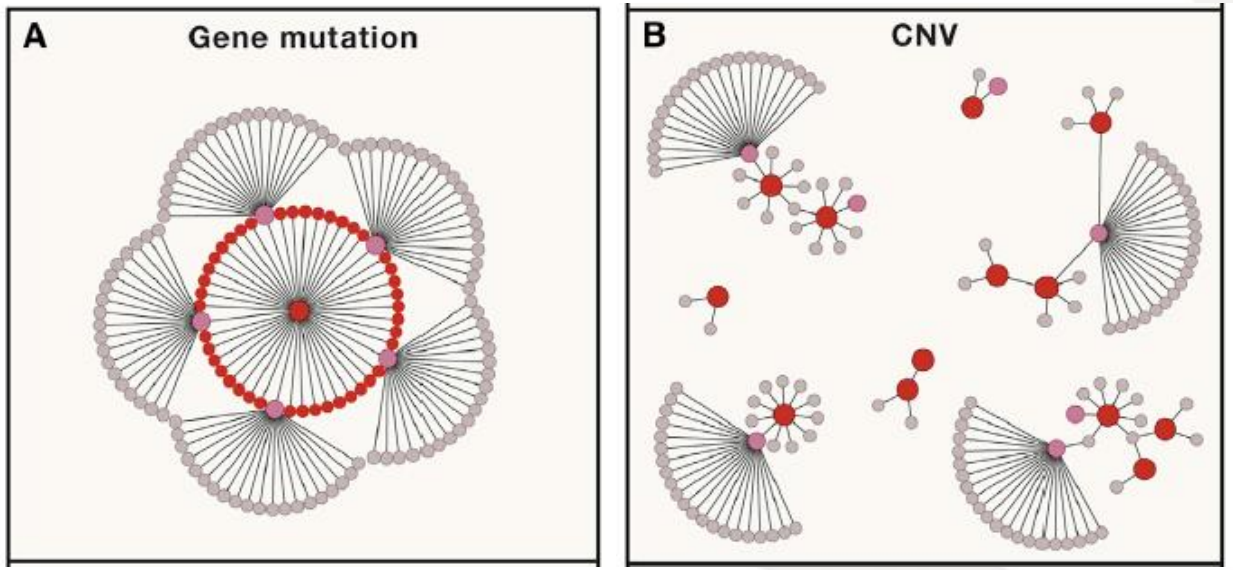
La Arquitectura Genética del TEA

Síndromes genéticos relacionados con el TEA (10%)

- **Alt. Cromosómicas (5%)**
- **Enf. Mendelianas (3%)**
- **Sdr. de deleción de genes contiguos (2%)**

TEA No Sindrómico

- Variantes "de novo" (15-20%)
  - VNCs (200Kb a 1 Mb)
  - SNV / Indels (inserción/Deleción)
- Herencia compleja Poligénica (50%)



Gaugler T et al Nat Genet. 2014 Aug;46(8):881-5.

CNVs y TEA

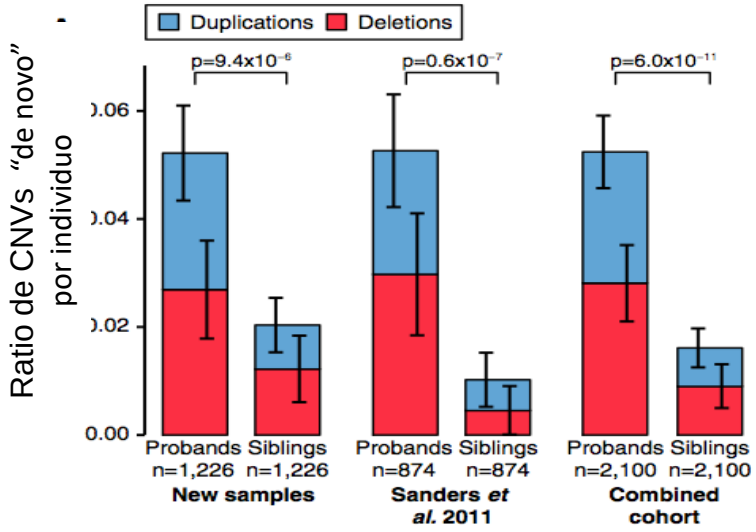
N=10.220 individuos (2591 familias)

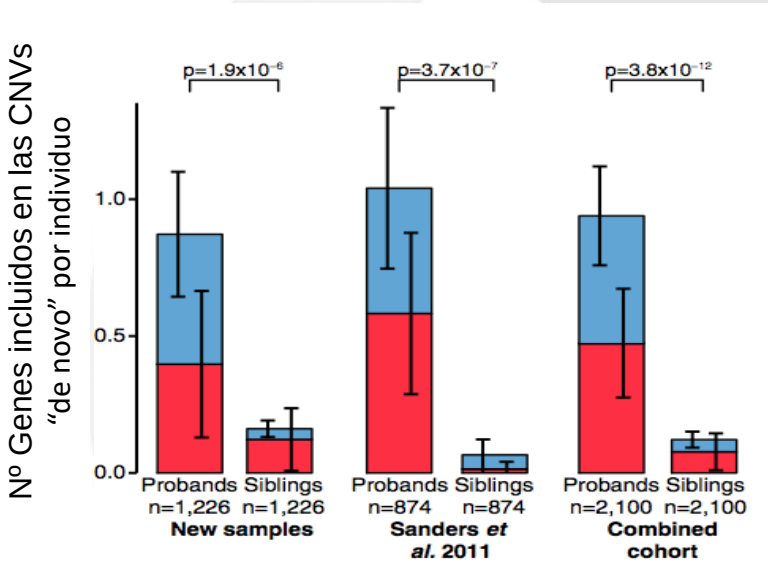
AGP: Autism Genome Project

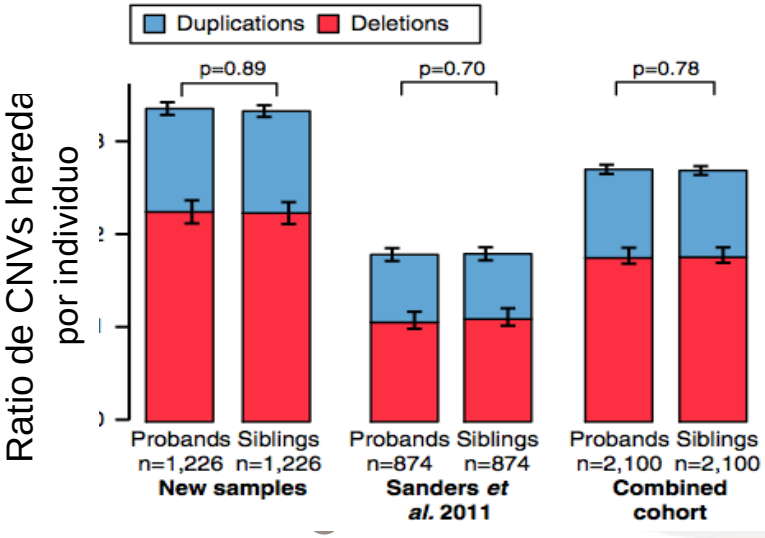
SSC: Simons Simplex Collection

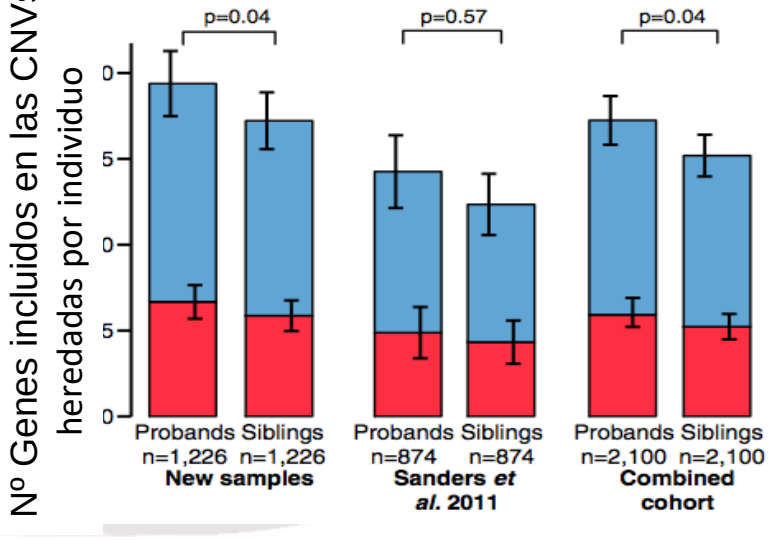
Las CNVs ”de novo” se asocian significativamente con el TEA

Las CNVs heredadas de baja frecuencia en la población general muestran una leve asociación con TEA









Samocha, et al Neuron. 2015 Sep 23;87(6):1215-33.

CNVs y TEA

N=10.220 individuos (2591 familias)

- *AGP: Autism Genome Project*
- *SSC: Simons Simplex Collection*

Las VNCs "de novo" recurrentes permiten identificar 8 regiones genómicas asociadas a predispoición a TEA

Table 2. Regions with Multiple dnCNVs in the SSC and AGP (FDR ≤ 0.1)

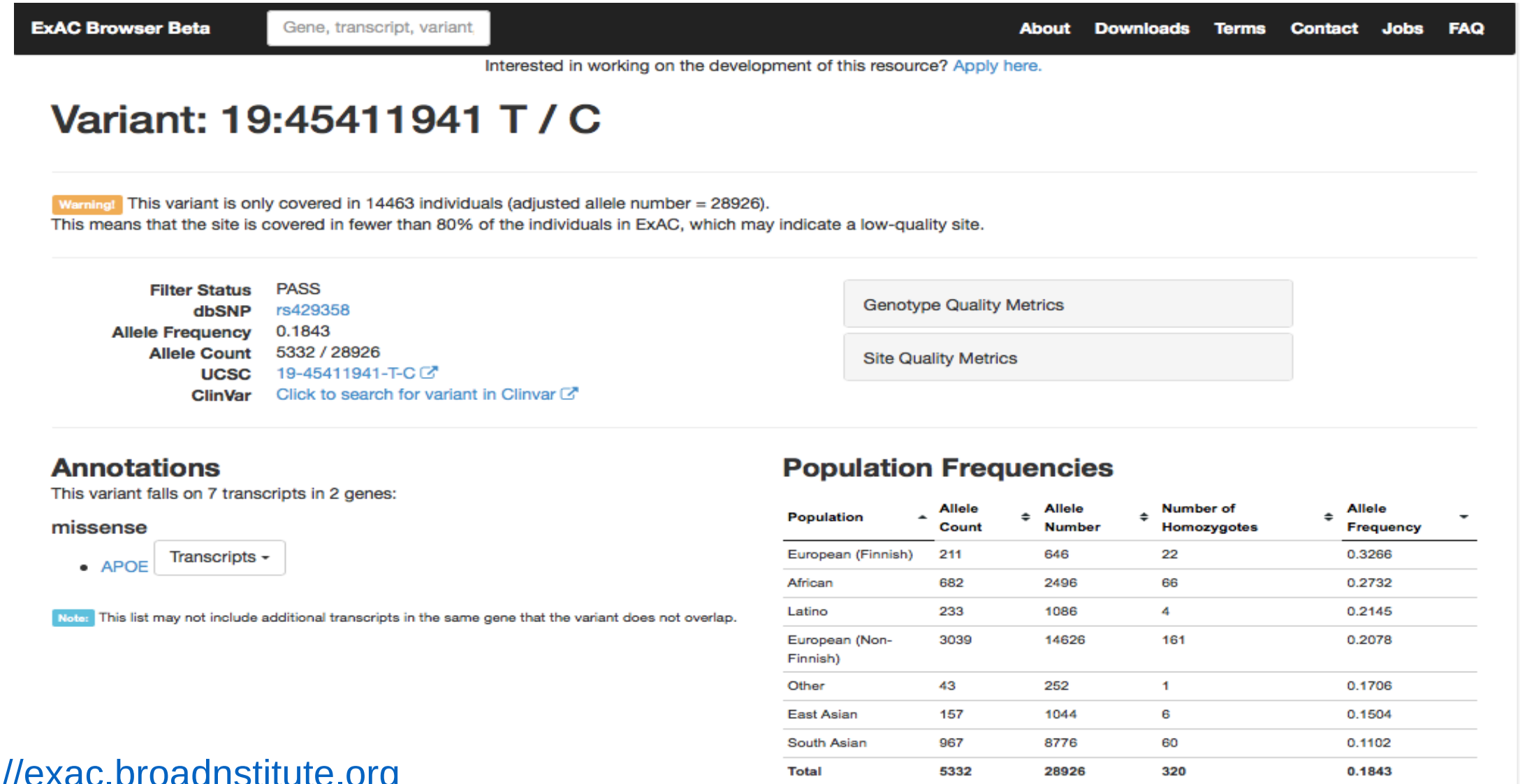
Band	Location (hg19)	dnCNVs (del/dup)	RefSeq Genes	Genes[a]	p Value (Corrected)	q Value (FDR)
1q21.1	chr1:146,467,203-147,801,691	9 (1/8)	13	–	6×10^{-9}	2×10^{-9}
2p16.3	chr2:50,145,643-51,259,674[b]	8 (7/1)	1	*NRXN1*	1×10^{-7}	4×10^{-8}
3q29	chr3:195,747,398-196,191,434	4 (4/0)	7	–	0.07	0.02
7q11.23	chr7:72,773,570-74,144,177	5 (1/4)	22	–	0.005	0.0008
7q11.23	chr7:72,773,570-73,158,061[c]	6 (1/5)	10	–	0.0002	0.00003
7q11.23	chr7:73,978,801-74,144,177[c]	6 (1/5)	2	*GTF2I*, *GTF2IRD1*	0.0002	0.00003
15q11.2-13.1	chr15:23,683,783-28,446,765	10 (0/10)	13	–	$<1 \times 10^{-10}$	$<1 \times 10^{-10}$
15q12	chr15:26,971,834-27,548,820[d]	11 (0/11)	3	*GABRA5*, *GABRB3*, *GABRG3*	$<1 \times 10^{-10}$	$<1 \times 10^{-10}$
15q13.2-13.3	chr15:30,943,512-32,515,849	5 (3/2)	7	–	0.005	0.0008
16p11.2	chr16:29,655,864-30,195,048	19 (12/7)	27	–	$<1 \times 10^{-10}$	$<1 \times 10^{-10}$
22q11.21	chr22:18,889,490-21,463,730	8 (4/4)	45	–	1×10^{-7}	4×10^{-8}
22q13.33	chr22:51,123,505-51,174,548	4 (4/0)	1	*SHANK3*	0.07	0.02

[a]Where ≤3 genes are present they are listed to clarify the genomic location.
[b]Eight dnCNVs overlap at least one exon of this gene.
[c]These are the regions of intersection between two atypical dnCNVs and the Williams-Beuren Syndrome locus (see Figure S5).
[d]This is the region of intersection between an atypical dnCNV and the 15q11.2-13.1 locus (see Figure 6F).

SFARI SIMONS FOUNDATION AUTISM RESEARCH INITIATIVE

Samocha, et al Neuron. 2015 Sep 23;87(6):1215-33.

Frecuencias poblacionales: SNP vs variante



ExAC Browser Beta | Gene, transcript, variant | About | Downloads | Terms | Contact | Jobs | FAQ

Interested in working on the development of this resource? Apply here.

Variant: 19:45411941 T / C

Warning! This variant is only covered in 14463 individuals (adjusted allele number = 28926).
This means that the site is covered in fewer than 80% of the individuals in ExAC, which may indicate a low-quality site.

Filter Status	PASS
dbSNP	rs429358
Allele Frequency	0.1843
Allele Count	5332 / 28926
UCSC	19-45411941-T-C
ClinVar	Click to search for variant in Clinvar

Genotype Quality Metrics

Site Quality Metrics

Annotations

This variant falls on 7 transcripts in 2 genes:

missense

- APOE Transcripts

Note: This list may not include additional transcripts in the same gene that the variant does not overlap.

Population Frequencies

Population	Allele Count	Allele Number	Number of Homozygotes	Allele Frequency
European (Finnish)	211	646	22	0.3266
African	682	2496	66	0.2732
Latino	233	1086	4	0.2145
European (Non-Finnish)	3039	14626	161	0.2078
Other	43	252	1	0.1706
East Asian	157	1044	6	0.1504
South Asian	967	8776	60	0.1102
Total	**5332**	**28926**	**320**	**0.1843**

http://exac.broadnstitute.org

Métricas poblacionales

https://gnomad.broadinstitute.org/

KMT5B lysine methyltransferase 5B

Genome build	GRCh37 / hg19
Ensembl gene ID	ENSG00000110066
Canonical transcript ID	ENST00000304363
Region	11:67922331-67981296
References	Ensembl, UCSC Browser, and more

The gnomAD constrained genes

intolerante a la variación genética

LoF intolerant genes
pLI score > 0.9

Missense constrained genes
mis-Z > 3.09

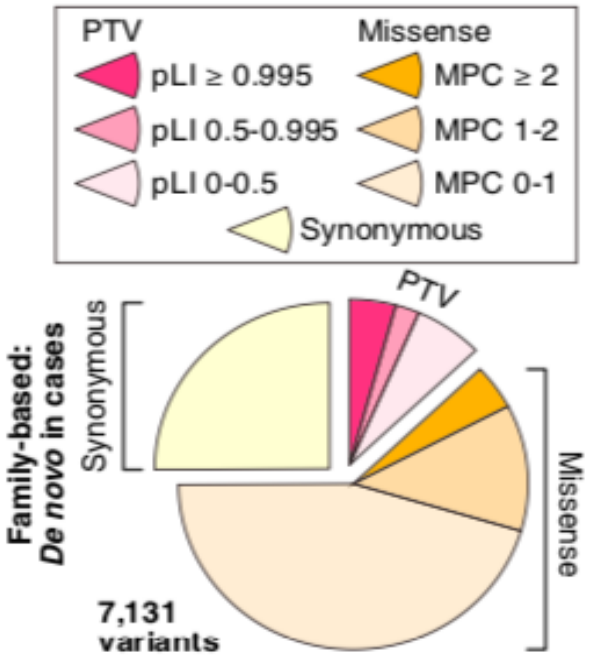
Constraint

Category	Exp. SNVs	Obs. SNVs	Constraint metrics
Synonymous	185.4	160	Z = 1.46 o/e = 0.86 (0.76 - 0.98)
Missense	477.5	306	Z = 2.79 o/e = 0.64 (0.58 - 0.7)
pLoF	38.1	0	pLI = 1 o/e = 0 (0 - 0.08)

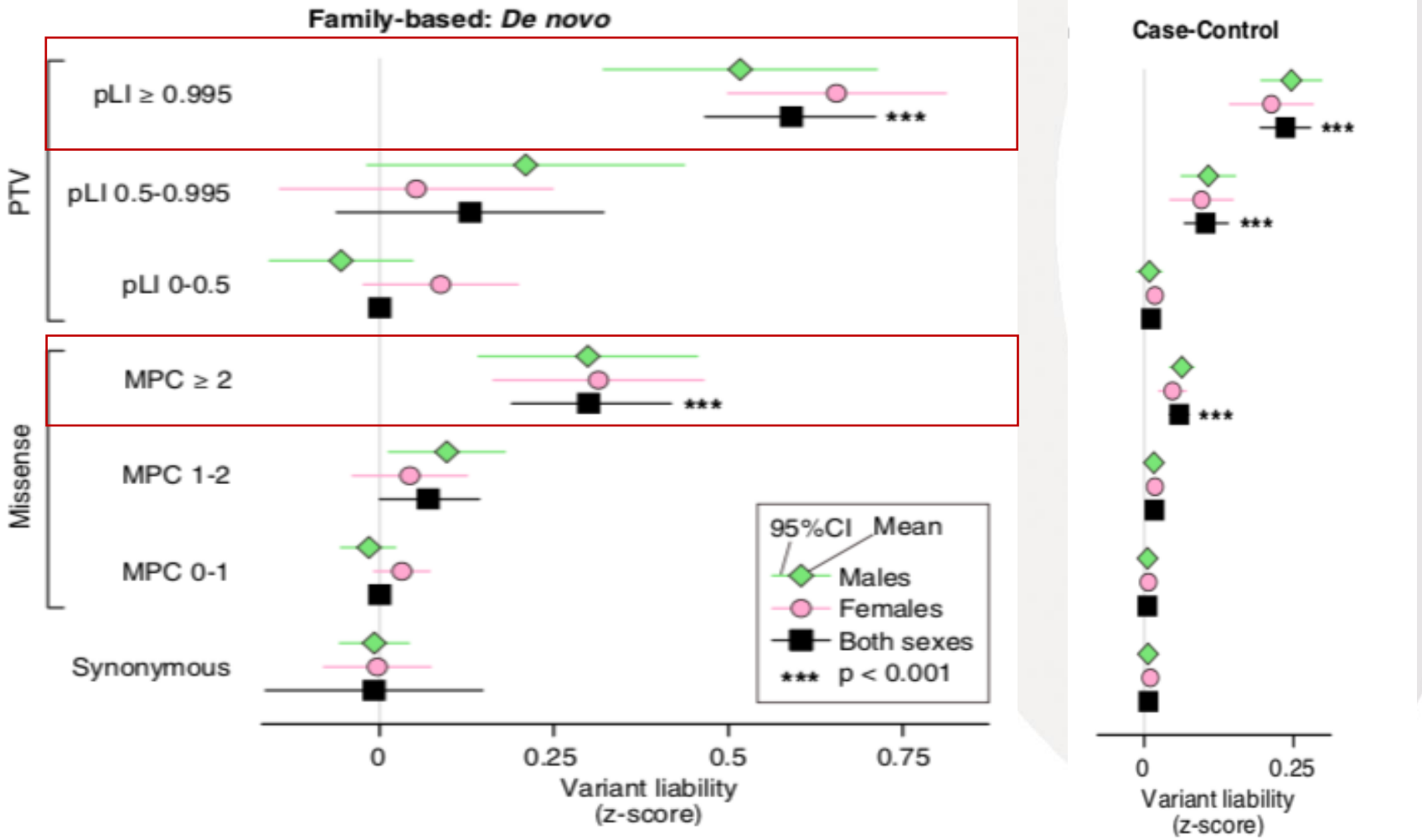
exome genome Metric: Mean Save plot

SNVs e Indels de novo y TEA

WES en N=35,584
Casos: 11,986



El ratio de variantes de truncamiento o de cambio de sentido varía sustancialmente entre genes



El TEA presenta un llamativo sesgo masculino.
Las mujeres con TEA exhiben una mayor carga de variantes de novo de protección femenina/susceptibilidad masculina

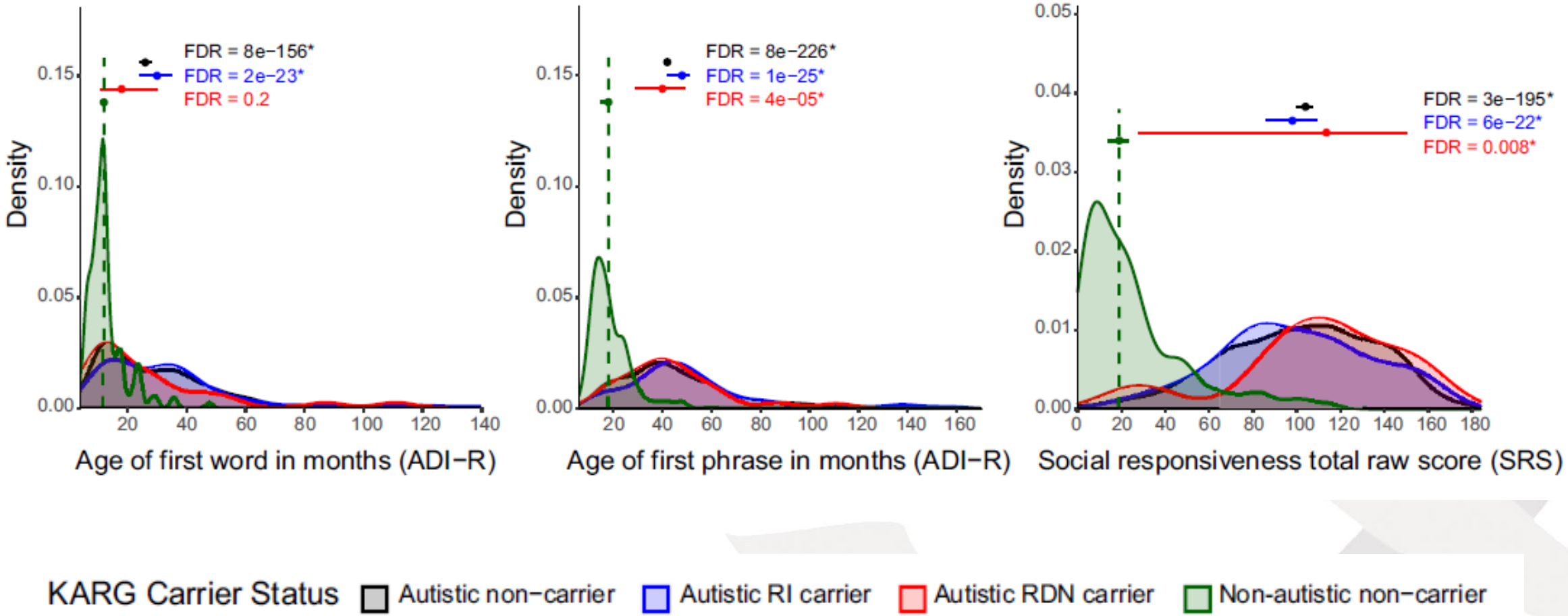
Satterstrom, F.K, Cell. 2020 Feb 6;180(3):568-584.e23

PNAS RESEARCH ARTICLE | GENETICS

The contributions of rare inherited and polygenic risk to ASD in multiplex families

2254 children with fully phaseable parents (1004 ASD multiplex families)

1660 autistic with fully phaseable parents



Cirnigliao M, et al Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Aug;120(31):e2215632120

nature medicine

ARTICLES

https://doi.org/10.1038/s41591-019-0711-0

Enero 2020

Autism risk in offspring can be assessed through quantification of male sperm mosaicism

Martin W. Breuss[1,2], Danny Antaki[3,4,5,6], Renee D. George[1,2], Morgan Kleiber[3,4,5], Kiely N. James[1,2], Laurel L. Ball[1,2], Oanh Hong[3,4,5,6], Ileena Mitra[7,8], Xiaoxu Yang[1,2], Sara A. Wirth[1,2], Jing Gu[1,2], Camila A. B. Garcia[1,2], Madhusudan Gujral[3,4,5,6], William M. Brandler[3,4,5,6], Damir Musaev[1,2], An Nguyen[1,2], Jennifer McEvoy-Venneri[1,2], Renatta Knox[1,2,9], Evan Sticca[1,2], Martha Cristina Cancino Botello[10], Javiera Uribe Fenner[10], Maria Cárcel Pérez[11], Maria Arranz[11], Andrea B. Moffitt[12], Zihua Wang[12], Amaia Hervás[13], Orrin Devinsky[14], Melissa Gymrek[7,8], Jonathan Sebat[3,4,5,6]* and Joseph G. Gleeson[1,2]*

De novo mutations arising on the paternal chromosome make the largest known contribution to autism risk, and correlate with paternal age at the time of conception. The recurrence risk for autism spectrum disorders is substantial, leading many families to decline future pregnancies, but the potential impact of assessing parental gonadal mosaicism has not been considered. We measured sperm mosaicism using deep-whole-genome sequencing, for variants both present in an offspring and evident only in father's sperm, and identified single-nucleotide, structural and short tandem-repeat variants. We found that mosaicism quantification can stratify autism spectrum disorders recurrence risk due to de novo mutations into a vast majority with near 0% recurrence and a small fraction with a substantially higher and quantifiable risk, and we identify novel mosaic variants at risk for transmission to a future offspring. This suggests, therefore, that genetic counseling would benefit from the addition of sperm mosaicism assessment.

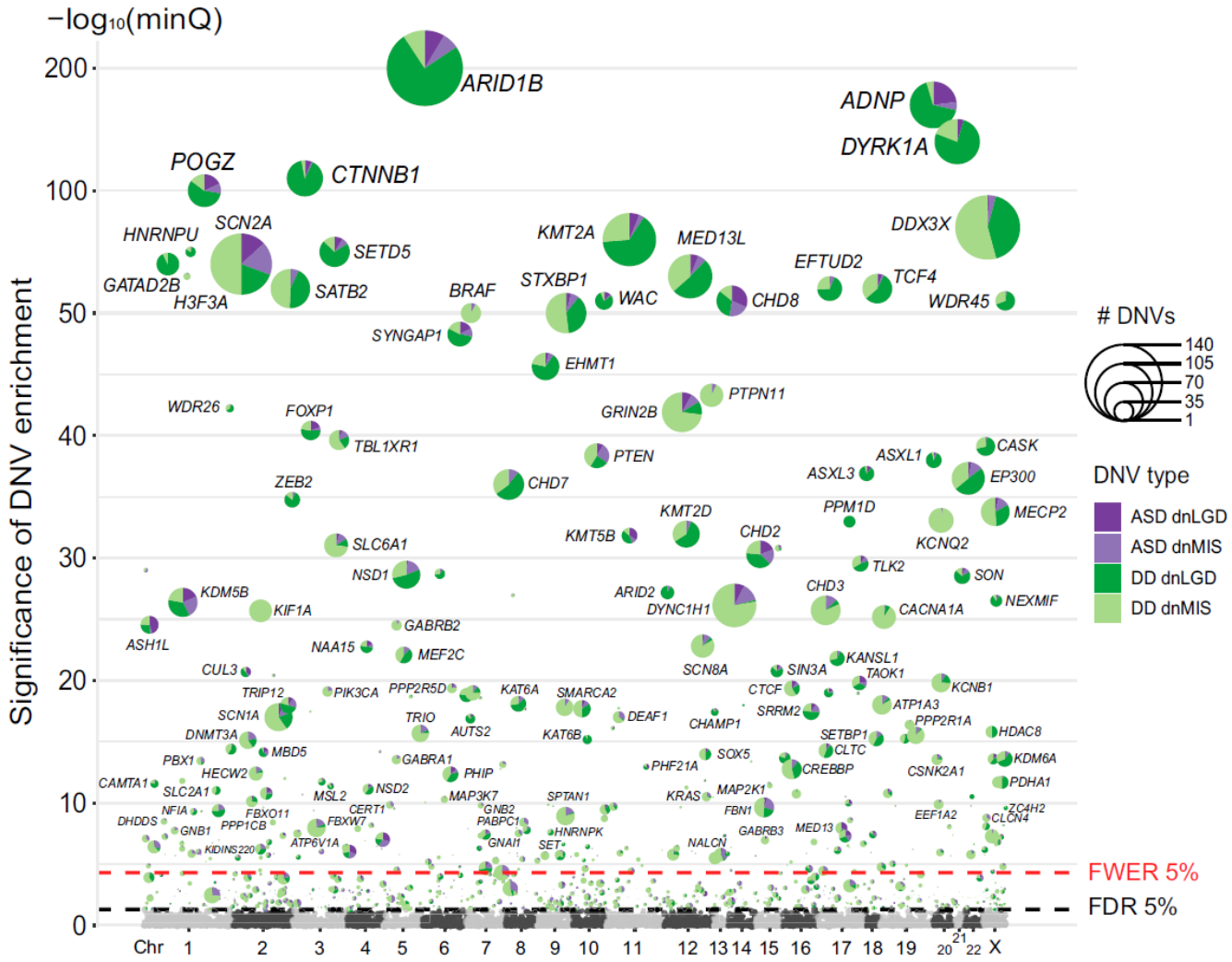
PNAS RESEARCH ARTICLE | GENETICS OPEN ACCESS

Integrated gene analyses of de novo variants from 46,612 trios with autism and developmental disorders

Tianyun Wang[a,b,c,1], Chang N. Kim[d], Trygve E. Bakken[e], Madelyn A. Gillentine[a], Barbara Henning[a], Yafei Mao[a,f], Christian Gilissen[g], The SPARK Consortium[h], Tomasz J. Nowakowski[d,i,j], and Evan E. Eichler[a,k,1]

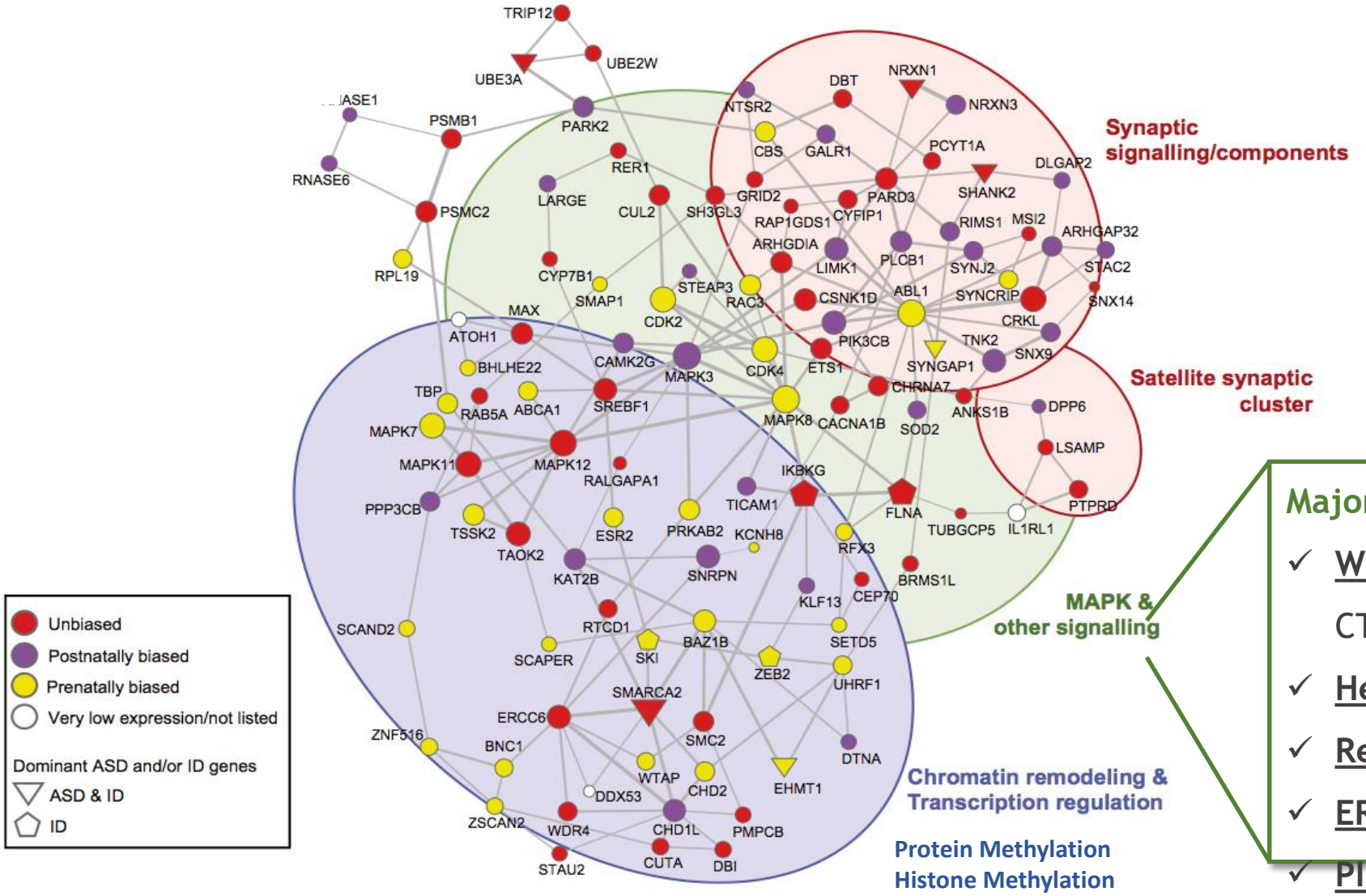
Edited by Daniel Geschwind, University of California Los Angeles Center for Autism Research and Treatment, Los Angeles, CA; received March 3, 2
accepted September 28, 2022 by Editorial Board Member Jeannie T. Lee

En los análisis en Trío no se evidencian genes específicos de TEA distintos de los 18 genes significativamente enriquecidos en los TND.



Wang et al Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Nov 15;119(46):e2203491119.

Los genes en los que se identifican SNVs e INDELs “de novo” asociados a TEA están implicados en la sinapsis, la transcripción y la regulación de la cromatina

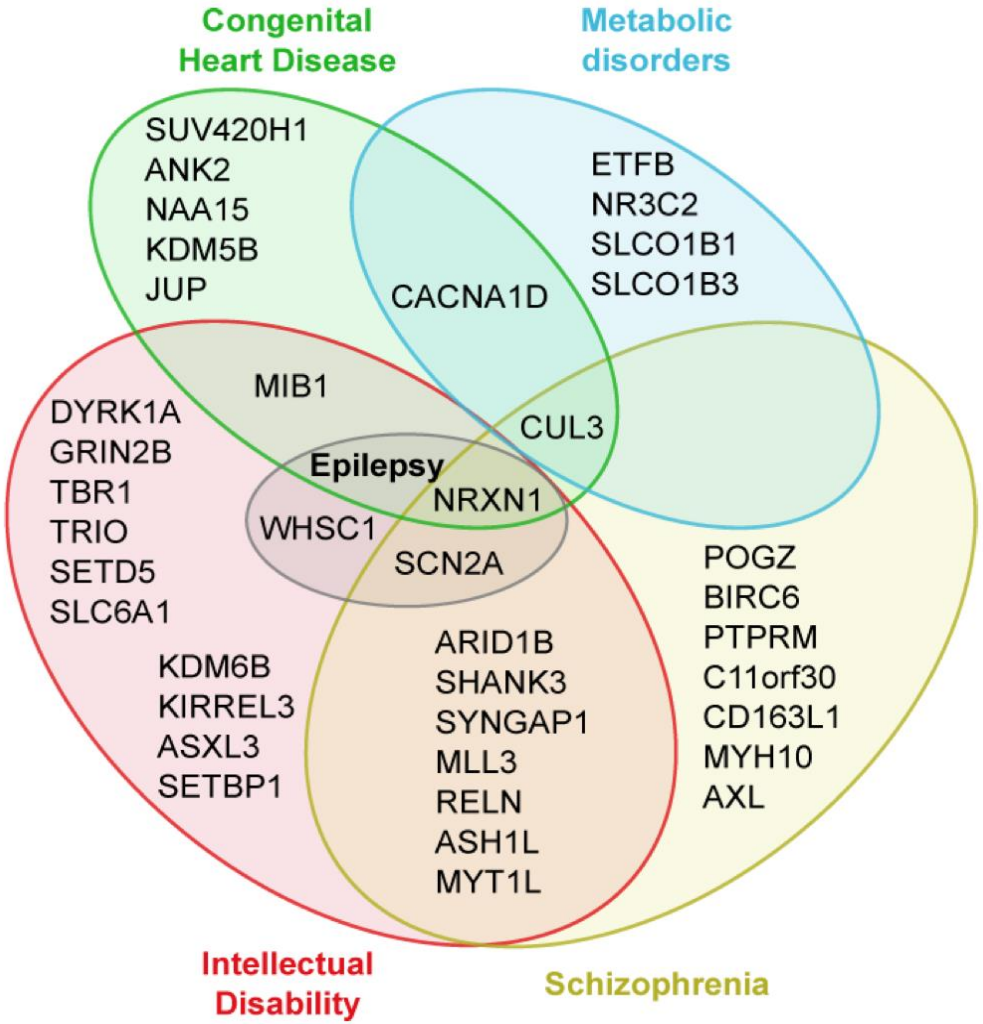


Major Developmental Pathways Afected:

- ✓ **Wnt/ß-Catenin** (CHD8, FZD9, CTNNB1..)
- ✓ **Hedgehog** (CEP290, PTCH1, .)
- ✓ **Retinoic Acid** (ALDH1A3, UBE3A)
- ✓ **ERK/MAPK** (RAS; NF1, …)
- ✓ **PI3K-Akt-mTOR** (PTEN, TSC1/2, NF1,..)

Pinto D et al Am J Hum Genet. 2014 May 1;94(5):677-94
Murtaza et al. Cell Rep. 2022 Nov 22;41(8):111678

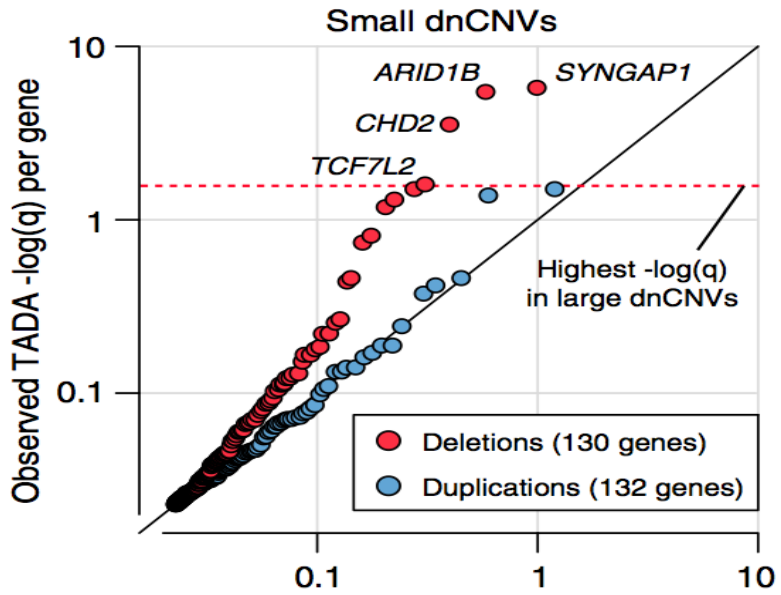
Los genes asociados a TEA están implicados en diversos trastornos del neurodesarrollo, psiquiatricos o malformativos de origen genético



Silvia De Rubeis,et al, Nature. 2014 Nov 13; 515(7526): 209–215

NIMGenetics
New Integrated Medical Genetics

En las CNV “de novo” de <200Kb se localizan muchos de los genes con variantes de pérdida de función “de novo”. Esto no se observa en las grandes CNVs de >200Kb y 1Mb



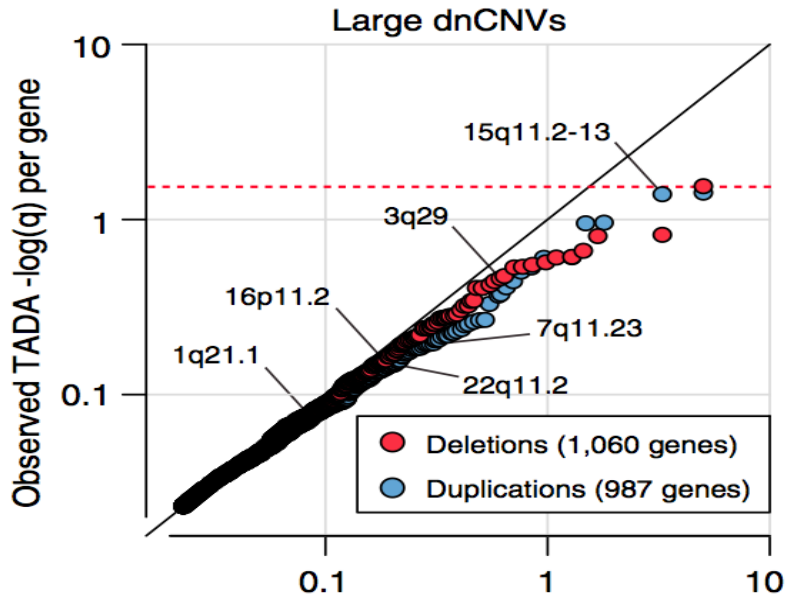


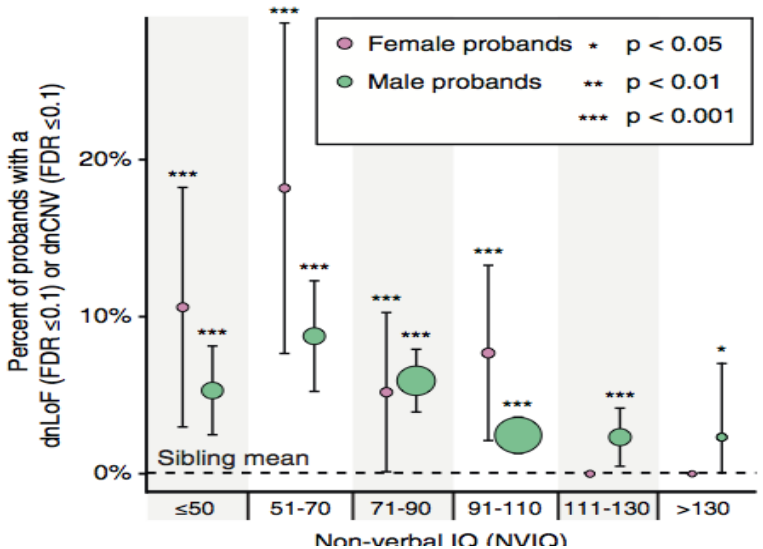
Table 4. Integrating Small De Novo Deletions in TADA Identified 65 ASD Genes

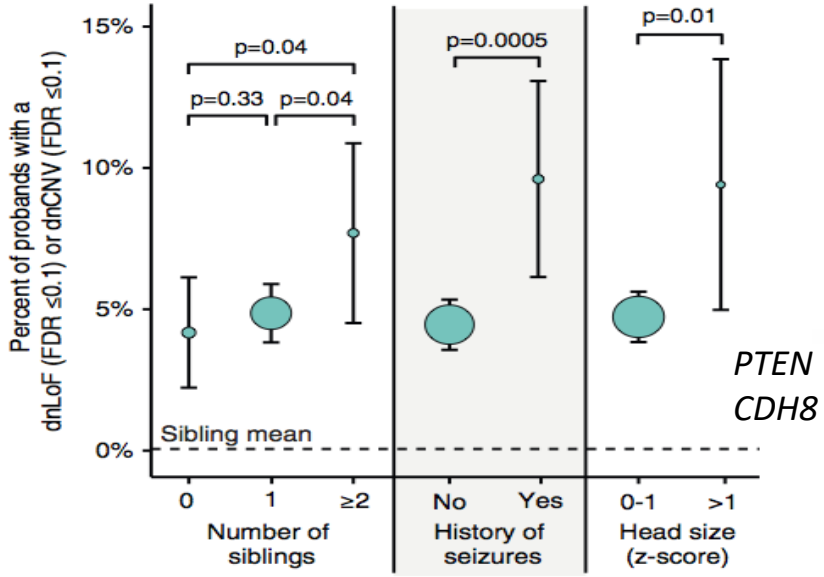
dnLoF Count	FDR ≤ 0.01	0.01 < FDR ≤ 0.05	0.05 < FDR ≤ 0.1
≥2	*ADNP*, *ANK2*, ***ARID1B***, *ASH1L*, ***CHD2***, *CHD8*, *CUL3*, *DSCAM*, *DYRK1A*, *GRIN2B*, *KATNAL2*, *KDM5B*, ***KMT2C***, *NCKAP1*, *POGZ*, *SCN2A*, *SUV420H1*, ***SYNGAP1***, *TBR1*, ***TCF7L2***, ***TNRC6B***, *WAC*	*BCL11A*, *FOXP1*, *GIGYF1*, *ILF2*, *KDM6B*, *PHF2*, *RANBP17*, *SPAST*, *WDFY3*	*DIP2A*, *KMT2E*
1	***NRXN1***, *PTEN*, ***SETD5***, ***SHANK2***, ***SHANK3***, ***TRIP12***	*DNMT3A*, *GABRB3*, ***KAT2B***, *MFRP*, *MYT1L*, *P2RX5*	*AKAP9*, *APH1A*, *CTTNBP2*, *ERBB2IP*, *ETFB*, *INTS6*, *IRF2BPL*, ***MBD5***, *NAA15*, *NINL*, *OR52M1*, *PTK7*, *TRIO*, *USP45*
0	–	*MIB1*, *SLC6A1*, *ZNF559*	*ACHE*, *CAPN12*, ***NLGN3***

Genes with a small de novo deletion are in bold. FDR, false discovery rate.

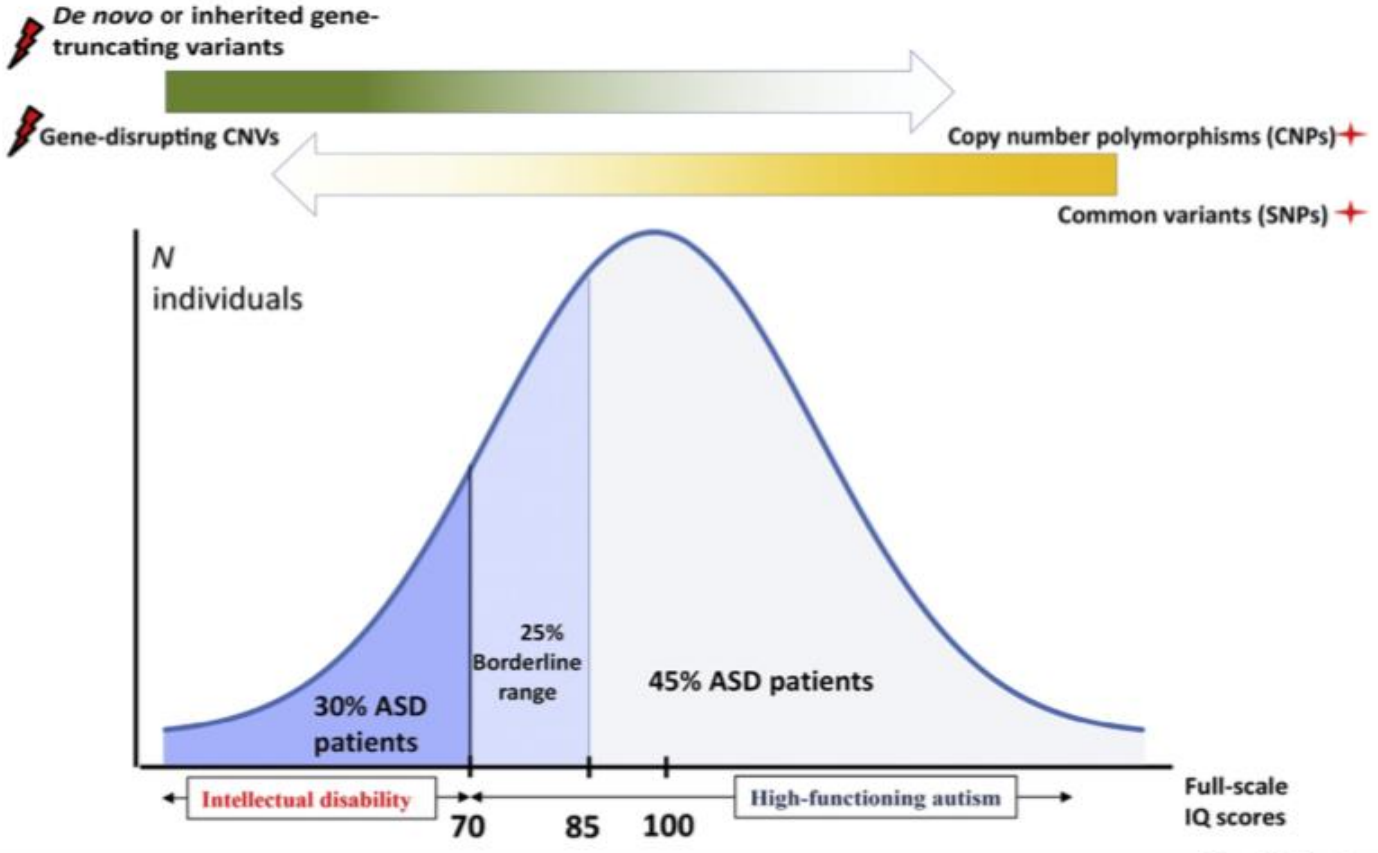
NIMGenetics
New Integrated Medical Genetics

Fenotipo asociado a las CNVs y las SNVs/Indel “de novo”





PTEN
CDH8



Utilidad clínica limitada:

“…a pesar de la asociación entre el CINV y la presencia de mutaciones de novo, un bajo CINV no garatiza la presencia de una variante de novo y un alto CINV no excluye la posible asociación con una variante de novo.”

El 10% de los TEA presenta alteraciones genéticas “de novo” en regiones ó genes previamente implicados en trastornos del neurodesarrollo

Category of de novo mutation	Percent of cohort with a mutation				Percent of cases with a mutation contributing to ASD risk (95% CI)		
	Probands			Siblings	Probands		
	All	Male	Female	All	All	Male	Female
Deletions	3.1%	2.7%	6.0%	1.0%	2.2% (1.1%–3.2%)	1.8% (0.8%–2.5%)	5.0% (2.3%–8.4%)
Duplications	2.7%	2.7%	2.8%	0.8%	1.9% (1.2%–2.6%)	1.9% (1.0%–3.0%)	2.0% (0.2%–4.3%)
All CNVs	5.8%	5.3%	8.7%	1.7%	4.1% (2.6-5.7%)	3.6% (2.3%–4.9%)	7.0% (3.2%–11.4%)
Nonsense	5.9%	6.0%	5.0%	2.8%	3.1% (1.4-4.4%)	3.2% (1.8%–4.9%)	2.2% (0.0%–6.2%)
Splice Site	2.4%	1.9%	6.0%	1.1%	1.3% (0.5-2.3%)	0.7% (0.0%–1.5%)	4.8% (1.5%–8.8%)
Frameshift	7.8%	7.7%	8.7%	4.8%	3.0% (1.2-4.8%)	2.9% (1.2%–4.4%)	3.9% (0.2%–7.5%)
All LoF	15.4%	14.9%	18.8%	8.5%	6.9% (4.9-8.9%)	6.4% (3.9%–8.8%)	10.3% (6.3%–16.2%)
All LoFs and CNVs	20.6%	19.7%	26.6%	10.1%	10.5% (7.8-13.1%)	9.6% (6.8%–12.0%)	16.6% (11.4%–22.6%)

En mujeres con TEA se observa una mayor acumulacion de variates de novo
¿Efecto protector?

Samocha, et al Neuron. 2015 Sep 23;87(6):1215-33.
Iossifov, et al Nature (2014) 515, 216–221.

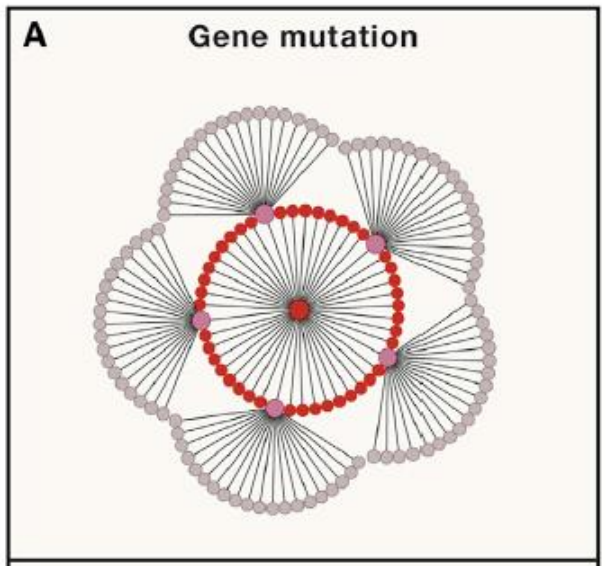
La Arquitectura Genética del TEA

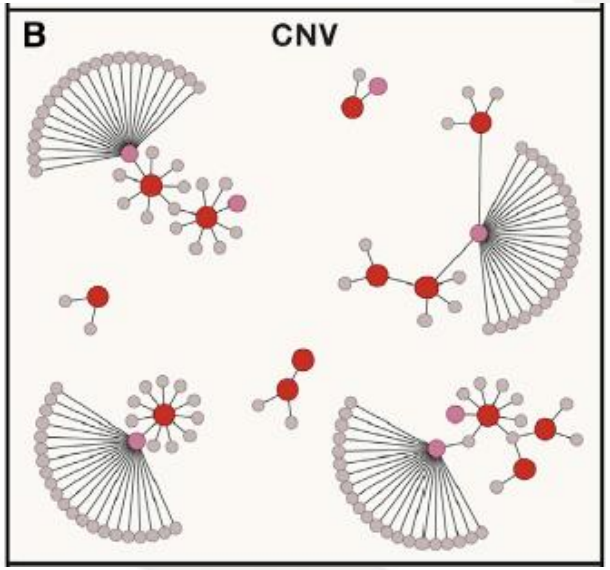
Síndromes genéticos relacionados con el TEA (10%)

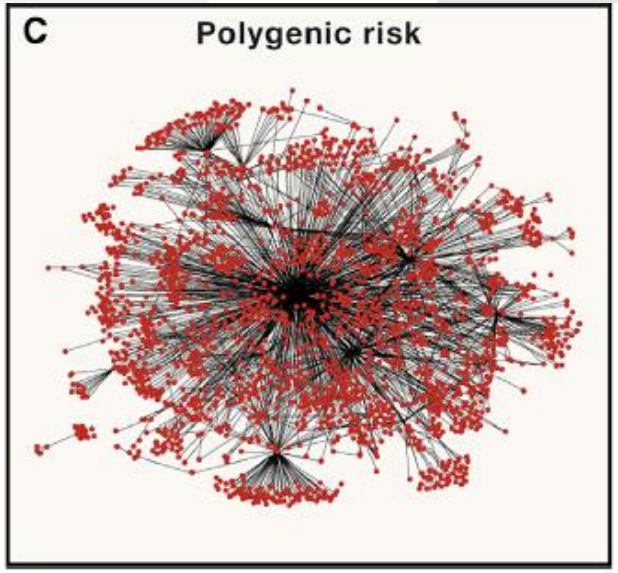
- **Alt. Cromosómicas (5%)**
- **Enf. Mendelianas (3%)**
- **Sdr. de deleción de genes contiguos (2%)**

TEA No Sindrómico

- Variantes "de novo" (7-10%)
  - VNCs (200Kb a 1 Mb)
  - SNV / Indels (inserción/Deleción)
- Variantes heredadas
  - Variantes de Susceptibilidad
  - Herencia Autosomica recesiva
- Herencia compleja Poligénica (50%)







Variantes heredadas de susceptibilidad

Asociadas a penetrancia incompleta y expresividad variable

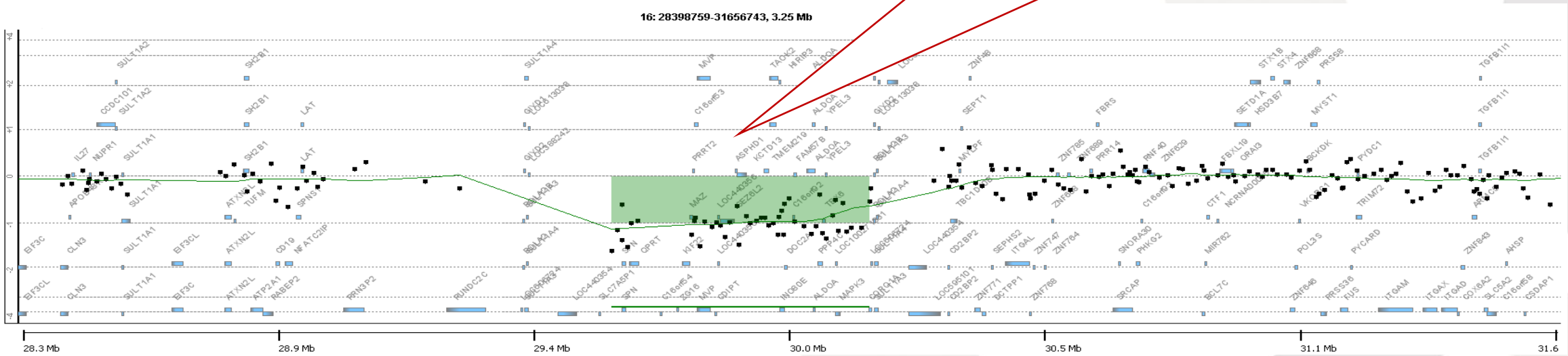
- **Tipos de variantes**
  - ✓ CNVs:
    - ✓Duplicaciones (pej 15q11-13)
    - ✓Deleciones (pej: 16p11.2 y 15q11.2)
    - ✓SV en CRE (Structural variants in cis regulatory elements)
  - ✓ Variantes de truncamiento proteico

Microdeleción 16p11.2

540kb con 17 genes OMIM)

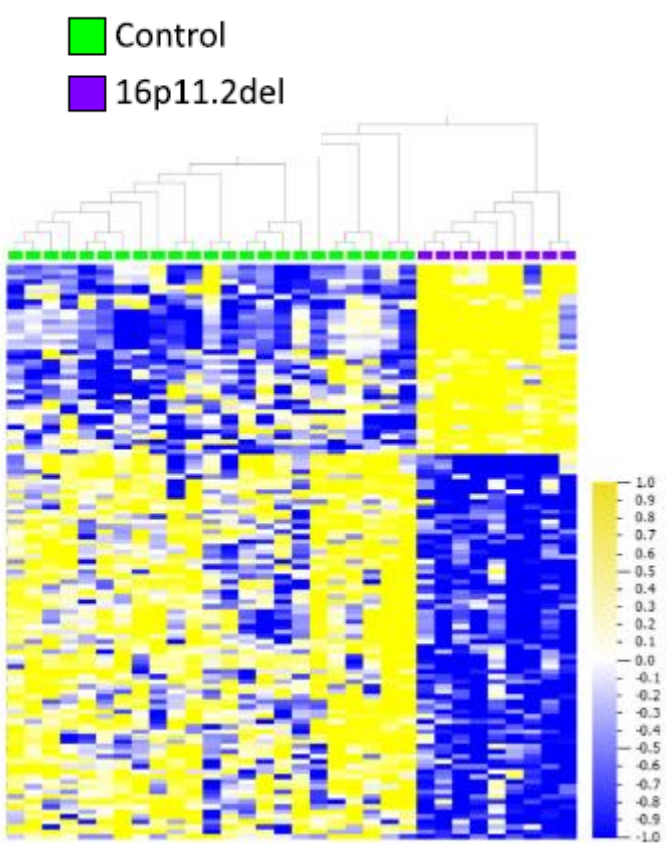
Región de susceptibilidad a autismo 14 (OMIM# 611913)

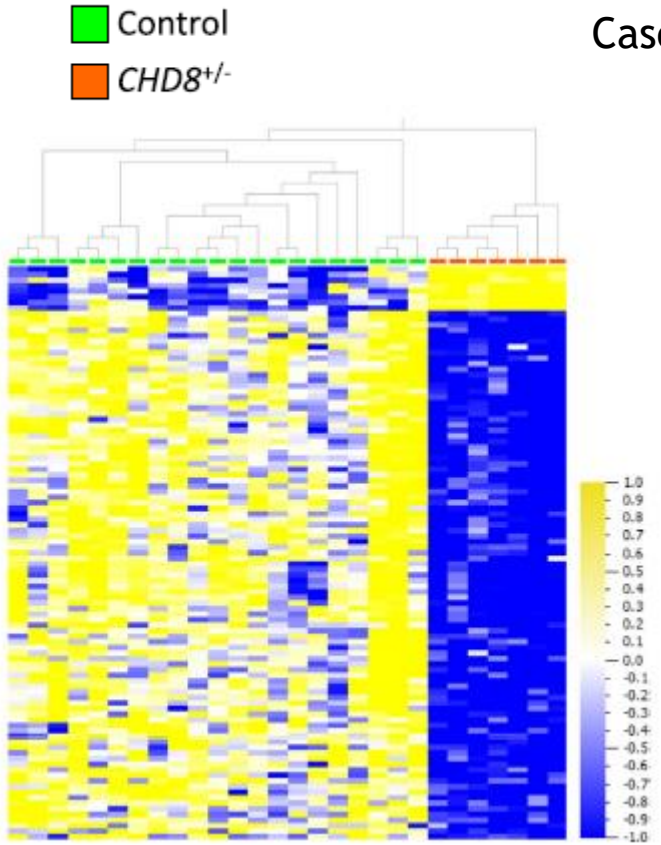
Heredada y con AF (primos de la probando afectos)



Dr. J.Suela

Interacción entre Genética y epigenética en la etiología del autismo





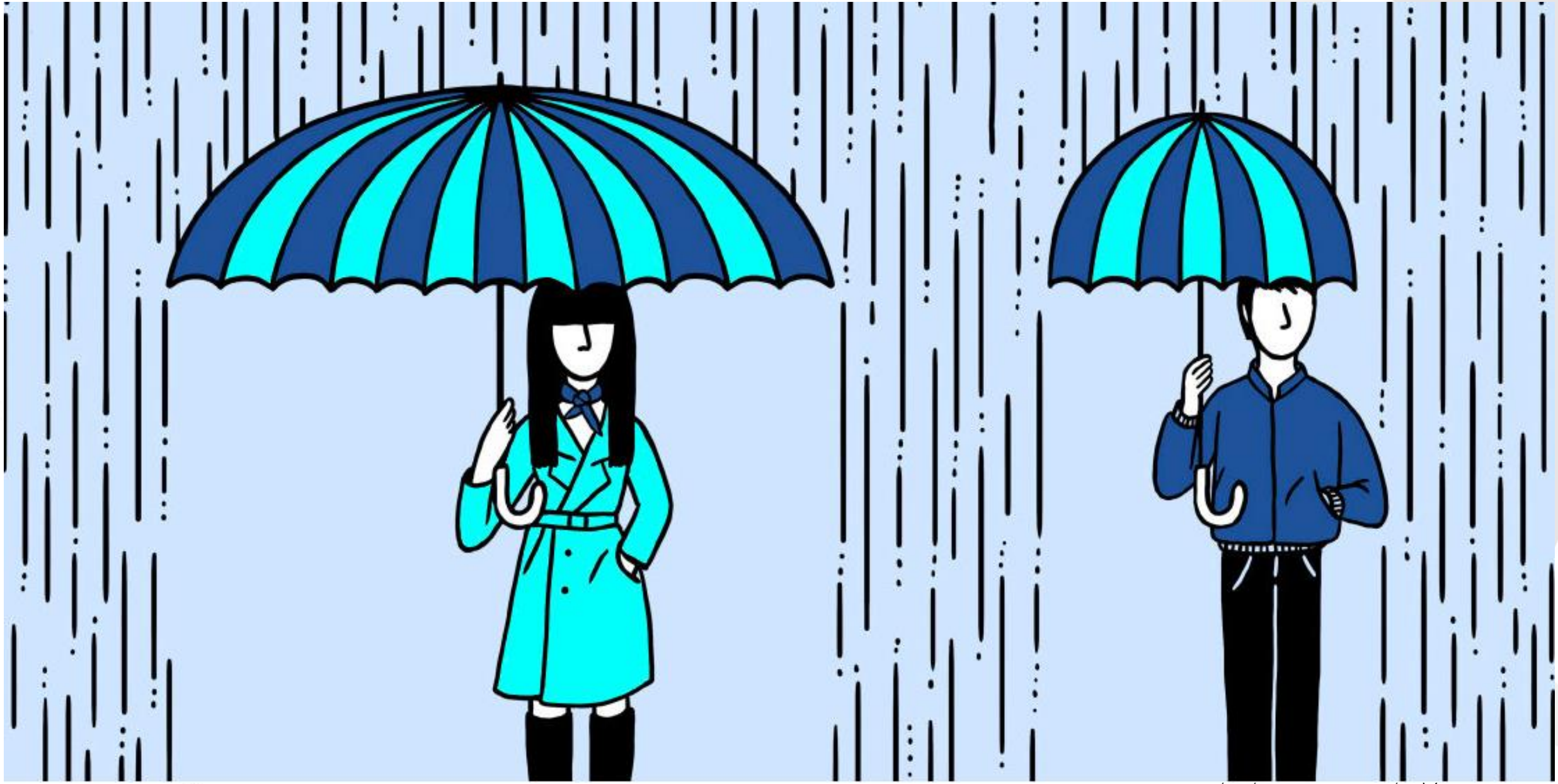
Casos sin genética causal n=52
Casos con deleciones en 16p11.2 n=9
Casos con variantes patogénicas en CHD8 n=7

Pacientes con deleciones en 16p11.2 o variantes patogénicas en CDH8 **presentan firmas de metilación distintas** que aquellos sin alteración genéticas definida.

Estas firmas se caracterizan por patrones de **Hipometilación**

Siu et al. Clinical Epigenetics (2019) 11:103

Variantes asociadas a un Patrón de Herencia Autosómico Recesivo



Conclusiones:

- ✓ **El desarrollo tecnológico y la creación de grandes series** a través de institutos nacionales y fundaciones privados ha permitido **importantes avances en el conocimiento del TEA.**

- ✓ Se estima que es **riesgo poligénico**, debido a variantes comunes en la población general **es superior al 50%** en base a estudios epidemiológicos y de GWAS en familias y gemelos

- ✓ La compleja arquitectura Genética del TEA indica que **hay una contribución tanto de variantes raras, como de variantes comunes**

- ✓ El desarrollo de los **Arrays de CGH y WES** han permitido identificar un elevado número de **variantes raras de novo y heredadas con un efecto significativo** en el desarrollo del TEA.

- ✓ Variantes patogénicas en los mismos genes son identificadas en individuos con una gran variedad de trastornos del neurodesarrollo o condiciones psiquiátricas. Hasta el momento **no se ha identificado ningún gen que se asocie exclusivamente a TEA,** y no a DI o a otro TND.

- ✓ **Los componentes genéticos definen en algunos casos la severidad del fenotipo** de esta entidad altamente heterogénea.

NIMGenetics

New Integrated Medical Genetics

Laboratorios / Labs
Parque Científico de Madrid
C/ Faraday, 7 (Campus de Cantoblanco)
28049 Madrid

Oficinas / Headquarters
C/ Anabel Segura, 16 Edificio Vega Norte
Edificio 3 – 1ª Planta
28108 Alcobendas (Madrid)

+34 91 037 83 54
info@nimgenetics.com · www.nimgenetics.com