

HEREDABILIDAD EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Dr. Jesús Eirís Puñal

Dra Einés Monteagudo Saavedra

De acuerdo a los criterios del DSM-5, los Trastornos del neurodesarrollo (NDD) se caracterizan por déficits en el desarrollo cognitivo, del lenguaje, conducta y/o habilidades motoras que son causantes de un deterioro del funcionamiento personal, social, académico y/u ocupacional y son clínica y etiológicamente muy heterogéneos. Obedecen a una alteración en el desarrollo neuronal e incluyen el retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastornos de la comunicación, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos específicos del aprendizaje y los trastornos motores del neurodesarrollo. Si bien a priori podría sorprender que procesos tan aparentemente diferentes como el trastorno del aprendizaje de la lectura o el trastorno de tics y la discapacidad intelectual o autismo se agrupen bajo una categoría común, al menos 3 aspectos dan soporte a esta unificación, a) aunque muy heterogéneos todos satisfacen el marco conceptual que los unifica, b) su elevada comorbilidad entre y c) su elevada heredabilidad.

La heredabilidad, entendida como una medida estadística que estima hasta qué punto las diferencias genéticas entre individuos contribuyen a las variaciones observadas y que conforman un fenotipo clínico, no implica la atribución de un papel exclusivo a los genes y puede incluir influencia de factores ambientales y epigenéticos.

Son múltiples los estudios sobre heredabilidad en TND, focalizados mayoritariamente en TEA y TDAH y que arrojan datos con datos procedentes de amplios estudios de asociación de genoma completo (GWAS) y que arrojan cifras muy homogéneas en los estudios de metaanálisis. Las estimaciones más bajas corresponden a los trastornos específicos del aprendizaje y a los trastornos motores pero aún así son superiores al 60%; para el trastorno del desarrollo intelectual, TDAH y TEA, las estimaciones la sitúan, dentro de un rango variable, en torno al 80%. Un dato muy importante es que para TDAH y TEA es comparable a la que se presume para la esquizofrenia y el trastorno bipolar. La discrepancia entre estos datos, que conforman la heredabilidad familiar y la obtenida basada en SNPs, heredabilidad genética- es muy amplia (0.19) e ilustra la elevada brecha existente entre ambas estimaciones.

La heredabilidad perdida, carga mutacional y vulnerabilidad genética son conceptos importantes para la comprensión de las complejas interacciones entre diferentes TNDs y sus comorbilidades, así como para ilustrar la discrepancia entre las cifras de heredabilidad genética y familiar. La vulnerabilidad genética determina qué genes son más propensos a causar enfermedades cuando están mutados; la carga mutacional acumula los efectos genéticos que influyen en la expresión fenotípica de un trastorno, pudiendo la interacción entre diferentes variantes (epistasia) y su acumulación, amplificar la probabilidad de desarrollar un trastorno. Del mismo modo, las variantes comunes y de pequeño efecto, combinadas con otras raras y de mayor impacto pueden contribuir a la heterogeneidad genética de los TND. La heredabilidad perdida ilustra la proporción de la heredabilidad que no puede ser explicada por variantes genéticas identificadas.

La arquitectura genética que subyace a los TNDs es compleja y heterogénea y comprende una amplia gama de alteraciones. En primer lugar, variantes raras de alta penetrancia en uno o varios

genes y variaciones en el número de copias, ambas de baja frecuencia en la población dada su selección negativa y que conformarían la variabilidad funcional. Por otra parte, están las causas ligadas a variabilidad común de genoma, referida a variaciones comunes con pequeña magnitud de efecto individual, pero con posibilidad de implicación fenotípica en asociación.

Un aspecto de gran relevancia reside en el estudio e identificación de vías moleculares convergentes que agrupan a este amplio y variado número de mutaciones genéticas y variantes comunes de genoma. Cuando se sitúa el foco en diferentes vías moleculares se observa una mayor comprensión de esta compleja arquitectura genética en cuya disfunción reside en gran parte la heredabilidad perdida y que incluye procesos de regulación epigenética de la expresión génica, splicing alternativo, regulación de la traducción y actividad sináptica.

La brecha de heredabilidad o heredabilidad perdida, se explicaría por una suma de factores, entre ellos a) la sobreestimación en estudios familiares por aspectos de confusión ligados a ambiente compartido, b) subestimación en los estudios genómicos, por no tener en cuenta efectos genéticos no aditivos, como la dominancia, epistasia o el papel de diferentes microARNs como integrantes del genoma no codificante, c) la no identificación de alelos de riesgo mediante GWAS y d), las propias limitaciones de éstos, basados en el genotipado de SNPs comunes y con deficiente detección de variantes raras o estructurales.

Para el Trastorno del espectro autista, el más estudiado de los TNDs se estima una heredabilidad del 83% y se sabe que la variación común es superior a la rara funcional (mutaciones con efecto directo en genes), estimándose en un 50-55%, con identificación mediante GWAS inferior al 20%. De la variación rara funcional se estima una identificación entre 28- 45% y podría concluirse que nos situamos cerca del 50% de la heredabilidad conocida. La restante (35% y 15%) corresponderían a variabilidad común y rara funcional, respectivamente.