



Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión

Título de la monografía: Genoma del Autismo y otros Trastornos del Neurodesarrollo

Nombre del estudiante: Minaya Corman Jhamir Teófilo

Carrera: Medicina Humana

Materia: Genética Médica

Nombre del profesor: Vásquez Estela, Darío Estanislao

Fecha: 16/07/2025

Índice

Capítulos	Pág.
Capítulo I. Introducción	3
1.1 El problema de investigación	3
1.2 ¿Por qué es importante este tema en medicina?	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivo específicos	4
1.4 Metodología	6
Capítulo II. Desarrollo	7
2.1. Definición de mutaciones genéticas	7
2.2. Tipos de mutaciones	8
2.2.1. Mutaciones puntuales	9
2.2.2. Mutaciones cromosómicas	10
2.3. Causas de las mutaciones	11
2.4. Consecuencias clínicas	12
2.4.1. Enfermedades relacionadas	14
2.5. Diagnóstico molecular	15
2.6. Aplicaciones terapéuticas actuales	16
Capítulo III. Conclusiones	18
Capítulo IV. Bibliografía	20
Capítulo V. Anexos	21

1. Introducción

Los trastornos del neurodesarrollo, entre los que se encuentran tales trastornos como; el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y la discapacidad intelectual, cuyas complicaciones se caracterizan por alteraciones en el desarrollo cerebral que afectan funciones como la comunicación, el aprendizaje y el comportamiento. En las últimas décadas, tras diversos avances con respecto a la genética y con ello lograr mayor profundidad de los mecanismos biológicos que subyacen a estos trastornos, revelando que existen múltiples factores genéticos que influyen en su aparición y severidad (Geschwind & State, 2015). Siendo la identificación de variantes genéticas asociadas ha sido clave para entender la complejidad clínica y fenotípica del TEA y otros trastornos del neurodesarrollo.

Estudios recientes con respecto a la genética demostraron que tanto las mutaciones heredadas como las de Novo pueden contribuir al desarrollo del autismo y de otros cuadros neuropsiquiátricos de la misma rama de trastornos de neurodesarrollo. Estos hallazgos han sido posibles gracias a tecnologías como la secuenciación del exoma completo y los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), que han permitido detectar genes de riesgo como CHD8, SHANK3 y SCN2A (Sanders et al., 2015). Sin embargo, la variabilidad clínica sugiere que estos trastornos son altamente heterogéneos y que la interacción entre genética y ambiente también cumple un rol importante en su expresión.

La comprensión con respecto a la base genética de los trastornos del neurodesarrollo no solo tiene implicancias diagnósticas, sino que también se añaden las implicaciones terapéuticas e implicaciones preventivas; además una detección genética precoz puede ayudar a la orientación para intervenciones más personalizadas y eficaces, dando así la

facilitar del asesoramiento genético a las familias. Por ello, el estudio de la genética en este campo representa una herramienta clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes y para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas (López-Rodríguez et al., 2020).

1.2. ¿Por Qué Es Importante Este Tema En Medicina?

La importancia del estudio de la genética del autismo y otros trastornos del neurodesarrollo es fundamental dentro de la medicina ya que nos brinda una mejor comprensión de las bases biológicas de estas condiciones y dando facilidad a un diagnóstico más preciso y acertado. Además, de la contribución al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, mejora el asesoramiento genético a las familias y promueve un abordaje integral que considera tanto los factores biológicos como psicosociales, optimizando así la calidad de vida de los pacientes y su entorno.

1.3.Objetivos

1.3.1. Objetivo General

El objetivo principal se trata del análisis de la genética en el desarrollo del autismo y otros trastornos del neurodesarrollo, abarcando tanto como los mecanismos moleculares implicados, los principales genes relacionados, así como las implicancias diagnósticas, clínicas y terapéuticas de estos descubrimientos. Además llevando a cabo este análisis, se busca comprender cómo los avances en genética pueden contribuir a un abordaje más temprano, preciso y eficaz de estos trastornos, mejorando la calidad de vida de las personas afectadas y facilitando el trabajo interdisciplinario entre profesionales de la salud, educación y ciencias sociales.

1.3.2. Objetivos Específicos

- La identificación y también describir los principales genes y variaciones genéticas asociados al autismo y otros trastornos del neurodesarrollo, considerando en el proceso a las mutaciones hereditarias como las de aparición espontánea (de novo). Se analizarán estudios recientes que han implicado genes como SHANK3, CHD8, MECP2 y otros, discutiendo su función en el desarrollo cerebral y su relación con los síntomas clínicos observados en los pacientes.

- La evaluación del impacto del diagnóstico genético temprano con respecto al abordaje clínico de los trastornos del neurodesarrollo, haciendo énfasis en su utilidad para las distintas intervenciones personalizadas, el pronóstico de los casos y el asesoramiento genético familiar. Además, se discutirá cómo estos hallazgos pueden ayudar a reducir el estigma y mejorar la comprensión social de estos trastornos desde un enfoque más biológico y multidimensional.

- La exploración de las diversas metodologías y herramientas utilizadas en el estudio de la genética del neurodesarrollo, como el caso de la secuenciación del exoma completo, también de los estudios de asociación del genoma completo (GWAS), y las tecnologías de análisis cromosómico. También se discutirá cómo estas técnicas han revolucionado el diagnóstico genético y han permitido descubrir nuevos loci de riesgo, incluso en casos sin antecedentes familiares claros.

- El análisis de las diversas interacciones entre los factores genéticos y ambientales en la aparición de los trastornos del neurodesarrollo, dando

reconocimiento sobre que la genética cumple un rol totalmente determinante, la exposición a factores como infecciones prenatales, tóxicos ambientales, estrés materno o complicaciones en el parto pueden modular la expresión genética y con esto agravar o mitigar la severidad en el cuadro clínico. Este punto trata resaltar la importancia del enfoque multifactorial y epigenético en el estudio del autismo y trastornos relacionados.

- Buscar la reflexión sobre las implicancias éticas, sociales y psicológicas del estudio genético en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo, incluyendo los posibles beneficios y riesgos de conocer la predisposición genética desde edades tempranas. Este análisis contempla temas como la confidencialidad, el consentimiento informado, el impacto en la dinámica familiar, y el uso responsable de la información genética en contextos clínicos y educativos.

1.4. Metodología

La presente monografía, corresponde a un estudio observacional de tipo transversal; fundamentado en una revisión documental y bibliográfica con enfoques mixtos. Utilizando tanto herramientas de la investigación cuantitativa —al analizar datos epidemiológicos y genéticos reportados en estudios— como de la investigación cualitativa, para interpretar conceptos teóricos, implicancias clínicas y aspectos éticos asociados a los trastornos del neurodesarrollo. Además siendo esta la búsqueda de información, donde se realizó en bases de datos científicas reconocidas como PubMed, ScienceDirect, Scopus y SciELO, priorizando artículos académicos, revisiones sistemáticas, estudios de casos y documentos oficiales publicados entre los años 2015 y 2024. Añadiendo que se seleccionaron aquellas fuentes que cubrieran y cumplieran con los criterios de actualidad, rigurosidad científica y

pertinencia temática, con especial énfasis en investigaciones relacionadas con genética médica, neurodesarrollo y medicina de precisión. Y para finalizar; todas las fuentes utilizadas fueron correctamente citadas bajo el formato APA (6.^a edición), garantizando el cumplimiento de estándares académicos y éticos. Siendo esta metodología la que permitió desarrollar un abordaje amplio y multidisciplinario del tema para lograr que, se integre la evidencia genética con una reflexión médica y social.

2. Desarrollo

2.1. Definición De Mutaciones Genéticas

Las mutaciones genéticas en definición; son alteraciones permanentes en la secuencia del ADN que afectan el material genético heredado de una célula a otra, y pueden influir directamente en la función biológica de las proteínas codificadas. Estas son alteraciones, pueden surgir de maneras espontáneas por errores tanto en la replicación celular o ser inducidas por factores externos, como radiaciones ionizantes, sustancias químicas mutagénicas, o infecciones virales durante la etapa de gestación. Desde un enfoque clínico-genético, estas mutaciones son representadas, como un pilar esencial en las explicaciones de muchas enfermedades del neurodesarrollo, tal es el caso como, el trastorno del espectro autista (TEA), donde múltiples genes fueron implicados en la etiología (Strachan & Read, 2018).

En términos moleculares; son una mutación se puede implicar el cambio de un único nucleótido, la adición o delección de fragmentos genéticos, o reordenamientos estructurales a gran escala que afectan la arquitectura cromosómica. Estos son cambios que pueden alterar la expresión génica; donde se modificar la función de proteínas reguladoras o interrumpir procesos biológicos esenciales como la sinaptogénesis, la migración neuronal y el establecimiento de circuitos funcionales en el sistema nervioso central. En contexto del

TEA, se han observado que muchas mutaciones, son causante de alterar genes que participan en la organización sináptica, la plasticidad neuronal o el equilibrio excitatorio-inhibitorio, como CHD8, SHANK3, NRXN1 y SCN2A (De Rubeis et al., 2014).

Es importante saber diferenciar entre distintos tipos de mutaciones, como las germinales, que ocurren en células reproductivas y pueden transmitirse a la descendencia, y las somáticas, que surgen en células no germinales y no se heredan. Las mutaciones germinales han sido ampliamente documentadas en trastornos hereditarios del neurodesarrollo, mientras que las somáticas, aunque más difíciles de detectar, han ganado relevancia reciente por su papel en trastornos neurológicos focales y algunas epilepsias. Añadiendo que, existen mecanismos epigenéticos; como la metilación del ADN y la modificación de histonas, que aunque no se cambian en la secuencia genética, pueden silenciar o activar genes clave del neurodesarrollo (LaSalle, 2013).

En el conocimiento de las mutaciones genéticas no solo permite comprender el origen molecular del TEA y condiciones similares, sino que también posibilita la identificación de biomarcadores moleculares, la realización de pruebas diagnósticas de alta precisión y la apertura hacia estrategias terapéuticas dirigidas. Por ello, las mutaciones genéticas son representadas en un eje transversal en la medicina genómica moderna, especialmente en campos como la neuropediatría, la psiquiatría infantil y la genética clínica. Comprender qué son, cómo se producen y cómo afectan a los genes involucrados en el neurodesarrollo es el primer paso para avanzar hacia una medicina más personalizada, predictiva y preventiva.

2.2 Tipos De Mutaciones

En las mutaciones genéticas; se pueden clasificarse en varios tipos según su magnitud, localización y efecto sobre la expresión génica o la estructura del genoma. En

este ámbito del neurodesarrollo, estas clasificaciones para ayudar a comprender el modo en que distintos trastornos como el autismo o la discapacidad intelectual pueden originarse a partir de alteraciones específicas en el ADN. Los dos tipos principales son las mutaciones puntuales, que afectan a uno o pocos nucleótidos, y las mutaciones cromosómicas, que alteran grandes segmentos del ADN o la estructura de los cromosomas completos (Strachan & Read, 2018).

2.2.1. Mutaciones Puntuales

Las mutaciones puntuales, son representadas como cambios en un único nucleótido de la secuencia del ADN. Estas pueden dividirse tanto en tres categorías principales: sustituciones, inserciones y deleciones. Las sustituciones pueden ser silenciosas (no cambian el aminoácido), con sentido erróneo (missense) o sin sentido (nonsense); siendo dependiendo del efecto sobre la proteína. Sobre la TEA; una mutación puntual missense en el gen SCN2A, puede alterar los canales de sodio neuronales, provocando hiperexcitabilidad y contribuyendo a crisis epilépticas y trastornos del lenguaje (Sanders et al., 2015).

Los genes tales como SYNGAP1, GRIN2B y KCNQ2 también han sido implicados mediante mutaciones puntuales del novo. Siendo estas variantes, no heredadas por los padres, pueden surgir durante la gametogénesis o en etapas tempranas del desarrollo embrionario. Un estudio realizado por Iossifov et al. (2014), fue encontrada que alrededor del 30 % de los casos de TEA en niños sin antecedentes familiares; son relacionadas con este tipo de mutaciones, subrayando su importancia en la etiología del autismo.

Además, fueron observadas que muchas mutaciones puntuales afectan regiones reguladoras no codificantes, como promotores o intrones, modificando la expresión de genes clave sin alterar directamente la secuencia de proteínas de estas. Siendo estos

hallazgos se refuerzan con la idea de que las regiones no codificantes del genoma, antes consideradas “ADN basura”, juegan un rol crucial en el control del desarrollo neurológico.

2.2.2. Mutaciones Cromosómicas

Las mutaciones cromosómicas; son involucradas en los cambios estructurales mayores en el ADN. Estas pueden incluir entre ellas tales características como deleciones, duplicaciones, inversiones o translocaciones, y suelen detectarse mediante técnicas como el cariotipo, la hibridación genómica comparativa (array-CGH) o la secuenciación genómica completa. El caso del autismo son afecciones donde, una de las regiones más estudiadas es la microdelección 16p11.2, asociadas con las alteraciones del lenguaje, retraso psicomotor y macrocefalia (Weiss et al., 2008).

Añadiendo una región crítica es 15q11-q13, donde las duplicaciones maternas están fuertemente relacionadas con el TEA; especialmente en los individuos con epilepsia o trastornos del sueño. Son regiones que contienen los genes como lo son UBE3A, GABRB3 y SNRPN, implicados en los procesos como la ubiquitinación y la señalización GABAérgica, siendo esenciales para el equilibrio neuronal.

A diferencia de las mutaciones puntuales, las mutaciones cromosómicas pueden afectar a múltiples genes a la vez; lo que explica la presencia de síntomas multisistémicos o comorbilidades neurológicas en muchos pacientes. También existen reordenamientos complejos tales son, como las inversiones y translocaciones equilibradas, que aunque no generan pérdida de material genético, pueden interferir con la regulación génica y con la recombinación durante la meiosis.

En resumen; tanto las mutaciones puntuales como las cromosómicas ofrecen distintas ventanas para el estudio y también sobre el origen genético del TEA y otros trastornos del neurodesarrollo. Su identificación; precisa mediante herramientas

moleculares es clave para el diagnóstico, el pronóstico y la orientación terapéutica de los pacientes.

2.3 Causas De Las Mutaciones

Las causas de las mutaciones genéticas; pueden ser clasificadas en factores endógenos y exógenos. Los factores endógenos, incluyen errores espontáneos durante la replicación del ADN, y la recombinación meiótica defectuosa o la desaminación de bases nitrogenadas, eventos que ocurren de forma natural en las células. En contraste; los factores exógenos son los que abarcan agentes ambientales como la radiación ultravioleta, los productos químicos mutagénicos, infecciones virales y ciertos fármacos con potencial teratogénico. En el contexto de los trastornos del neurodesarrollo; estas mutaciones pueden comprometer los genes críticos para la formación sináptica, y también afectan a la migración neuronal y la regulación epigenética, dando lugar a condiciones como el TEA, el síndrome de Rett o el síndrome de X frágil (Bourgeron, 2016).

Una causa importante en el TEA es la presencia de mutaciones de novo, que aparecen por primera vez en un individuo como resultado de un cambio espontáneo en el material genético, sin antecedentes familiares. Estas mutaciones son las más frecuentes en hijos de padres de edad avanzada, especialmente en varones. Se ha demostrado que a mayor edad paterna, mayor es la probabilidad de errores en la espermatogénesis que dan origen a mutaciones nuevas. Estudios como los de Kong et al. (2012); señalan que cada año adicional en la edad paterna se asocia con dos nuevas mutaciones en el genoma del hijo, lo que eleva significativamente el riesgo de TEA y otros trastornos del neurodesarrollo.

Por otro lado, los factores ambientales también influyen notablemente. La exposición intrauterina a contaminantes como lo son los pesticidas, metales pesados (mercurio, plomo), medicamentos como el ácido valproico, o infecciones como la rubéola o

el citomegalovirus, son asociados con un mayor grado de riesgo en las alteraciones genéticas y epigenéticas. Estas exposiciones pueden inducir metilación aberrante del ADN; modificar la expresión génica sin alterar la secuencia, además de afectar la diferenciación neuronal. Como ejemplo, el uso del ácido valproico durante el embarazo se ha vinculado con una incidencia aumentada de autismo, probablemente por su capacidad de inhibir las histonas desacetilasas y alterar la expresión de genes neurocríticos.

Los mecanismos epigenéticos son especialmente relevantes porque no implican un cambio en la secuencia de ADN, pero sí en la manera en que los genes se expresan. La metilación del ADN, la modificación de histonas y la regulación por ARN no codificante pueden ser afectados por la nutrición materna, el estrés prenatal o el ambiente inflamatorio intrauterino. Estas modificaciones epigenéticas, pueden ser heredadas a nivel celular y; en algunos casos, entre generaciones; lo que se abre es un nuevo campo de estudio sobre la herencia transgeneracional de la vulnerabilidad neuropsiquiátrica (LaSalle, 2013).

En síntesis, las mutaciones que se encuentran en los trastornos del neurodesarrollo como el autismo no se originan únicamente por la herencia mendeliana clásica; sino también por una interacción compleja entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. Además de comprender estas causas es fundamental para establecer estrategias preventivas, diseñar intervenciones tempranas y orientar futuras investigaciones en medicina personalizada.

2.4 Consecuencias Clínicas

Las consecuencias clínicas de las mutaciones genéticas; en los trastornos del neurodesarrollo son diversas y dependen del tipo de mutación, su localización en el genoma y el grado de disrupción funcional que produce. En el caso del autismo; se ha demostrado que ciertas mutaciones afectan genes cruciales para la formación y mantenimiento de

sinapsis, la transmisión neuronal y la organización cortical, lo que repercute directamente en el comportamiento, el lenguaje, la cognición y la interacción social. Estas alteraciones pueden manifestarse en grados variables en el organismo; desde síntomas leves hasta discapacidades intelectuales severas dependiendo la gravedad del problema, reflejando la gran heterogeneidad en el fenotípica del TEA (Geschwind & State, 2015).

En particular; las mutaciones en genes como SHANK3, MECP2, FMR1 y TSC2 se asocian con síndromes que incluyen manifestaciones clínicas específicas. Como por ejemplo, el síndrome de Rett, causado por mutaciones en MECP2, se presenta con regresión del desarrollo, pérdida del lenguaje adquirido y movimientos estereotipados. O también el síndrome del X frágil, que es causado por una expansión en el gen FMR1, cursa con discapacidad intelectual, rasgos físicos distintivos y conductas autistas. Estas condiciones evidencian cómo una mutación puntual; o estructural puede alterar profundamente el funcionamiento cerebral.

Añadiendo; los estudios clínicos han evidenciado que la severidad del cuadro puede estar influida por la carga mutacional total (número y tipo de variantes patogénicas presentes) y por la interacción con factores epigenéticos y ambientales. Esto explica el por qué dos personas con la misma mutación pueden presentar síntomas de diferente intensidad, o por qué algunos portadores pueden estar asintomáticos. Este fenómeno es conocido como penetrancia incompleta; o expresividad variable y es común en muchas enfermedades neurogenéticas del organismo.

Desde el punto de vista clínico; estas son mutaciones que se asocian no solo a alteraciones del desarrollo neurológico, sino también a comorbilidades médicas frecuentes como epilepsia, trastornos del sueño, problemas gastrointestinales, ansiedad o trastornos sensoriales. En el abordaje médico debe por tanto ser integral, considerando tanto las

alteraciones genéticas como las manifestaciones multisistémicas que pueden derivarse de ellas (Sahin & Sur, 2015).

Una mejor comprensión de las consecuencias clínicas de las mutaciones permite desarrollar herramientas más precisas; para el diagnóstico clínico, la evaluación del pronóstico y la selección de intervenciones personalizadas. Asimismo, esto ayuda a los profesionales de la salud a brindar asesoramiento genético adecuado a las familias, anticipar complicaciones médicas asociadas y planificar estrategias terapéuticas adaptadas al perfil genético y fenotípico de cada paciente.

2.4.1 Enfermedades Relacionadas

Entre las enfermedades más relevantes vinculadas; con mutaciones genéticas en el contexto del neurodesarrollo se encuentran:

- **Trastorno del espectro autista (TEA):** Heterogéneo; con múltiples genes implicados, presenta alteraciones sociales, comunicativas y comportamentales.
- **Síndrome de Rett:** Es causado por las mutaciones en MECP2; se presentan casi exclusivamente en niñas, con regresión del desarrollo, microcefalia adquirida y crisis epilépticas.
- **Síndrome del X frágil:** Mutación en FMR1; es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual; cursa con hiperactividad, ansiedad y fenotipo autista.
- **Esclerosis tuberosa:** Causado por las mutaciones en TSC1 o TSC2; se asocia a tumores benignos en diversos órganos y síntomas neurológicos graves como epilepsia y autismo.

- **Síndrome de Angelman:** Es causada por la delección materna o mutación en el gen UBE3A; caracterizado por ataxia, risa frecuente, discapacidad intelectual severa y ausencia del lenguaje.

2.5 Diagnóstico Molecular

El diagnóstico molecular; se ha revolucionado en el estudio de los trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el autismo, al permitir que se identificará con precisión alteraciones genéticas y estructurales que antes pasaban desapercibidas. Las tecnologías actuales permiten detectar tanto mutaciones puntuales como reordenamientos cromosómicos; siendo estas variantes de número de copias (CNVs), y otras alteraciones que afectan directamente la función neuronal. Esta es la capacidad diagnóstica temprana y también detallada permite establecer correlaciones genotipo-fenotipo, orientar el tratamiento y proporcionar asesoramiento genético a las familias (Buxbaum et al., 2012).

Entre las herramientas más usadas en el diagnóstico molecular se encuentran:

- **Secuenciación del exoma completo (WES):** Analizar todas las regiones codificantes del genoma; y su utilidad para detectar variantes patogénicas en los genes previamente asociados con el autismo como lo son SCN2A, CHD8, SYNGAP1 o SHANK3.
- **Secuenciación del genoma completo (WGS):** Permite el análisis no solo los exones; sino también de las regiones intergénicas y reguladoras, incluyendo variantes estructurales complejas en la misma.
- **Array de hibridación genómica comparativa (array-CGH):** Siendo útil para detectar CNVs como lo son la delección 16p11.2 o duplicaciones en 15q11-q13.

- **MLPA y PCR específica:** se emplean para confirmar mutaciones puntuales o pequeñas deleciones en genes ya identificados como candidatos.

Además en el desarrollo de paneles multigénicos; dirigidos ha mejorado la eficiencia diagnóstica, permitiendo analizar simultáneamente decenas o cientos de genes relacionados con trastornos del neurodesarrollo. En niños con autismo idiopático (sin causa evidente), la aplicación combinada de array-CGH y WES puede alcanzar una tasa de diagnóstico genético del 30–40 %, especialmente en casos con discapacidad intelectual o rasgos dismórficos asociados.

El diagnóstico molecular no solo tiene valor clínico, sino también ético y social. El hecho de informar a las familias sobre la causa genética de un trastorno puede aliviar sentimientos de culpa y también, facilitar la toma de decisiones reproductivas y mejorar el acceso a servicios de apoyo de la misma. A nivel clínico, conocer el defecto molecular permite una mejor adaptación en los tratamientos; monitorear comorbilidades y participar en ensayos clínicos específicos. Un ejemplo para estos casos sería, en el caso del síndrome de Rett, la detección temprana de esta mutación en el MECP2 permite un seguimiento neurológico más estrecho, además de terapias enfocadas en el control epiléptico y de regresión motora de este.

Finalmente, es considerada al diagnóstico molecular una herramienta dinámica; sujeta a actualizaciones permanentes. Con el avance de las tecnologías de secuenciación y el crecimiento de bases de datos genómicas, muchas variantes actualmente clasificadas como de significado incierto podrán ser revalidadas, mejorando la precisión diagnóstica y terapéutica. La incorporación de estos métodos; en la práctica clínica representa un paso fundamental hacia una medicina de precisión verdaderamente personalizada.

2.6 Aplicaciones Terapéuticas Actuales

Muchos de los trastornos del neurodesarrollo de base genética, como el TEA, aún no cuentan con una cura definitiva, el conocimiento de las mutaciones implicadas ha permitido el desarrollo de intervenciones terapéuticas más personalizadas. Estas aplicaciones terapéuticas no solo; no se limitan únicamente a fármacos tradicionales, sino que se extienden a terapias génicas, enfoques epigenéticos y estrategias basadas en la medicina de precisión (Sahin & Sur, 2015).

Unos de los avances es la edición génica que mediante la CRISPR-Cas9, una técnica que permite corregir directamente las mutaciones en el ADN. Aunque todavía es una fase experimental; estudios en modelos animales han mostrado resultados favorables, especialmente en genes como lo son la MECP2 y UBE3A. Esta herramienta es representada como una esperanza para el tratamiento de síndromes monogénicos como; el de Rett o Angelman. En algunos estudios se han logrado reactivar el alelo paterno silenciado de la UBE3A lo cual ha revertido en cierto punto, el fenotipo en ratones modelo (Milazzo et al., 2021).

Otro enfoque son los oligonucleótidos antisentido (ASO), que modulan la expresión génica post-transcripcionalmente. Han sido aprobados; para enfermedades como la atrofia muscular espinal y están en estudio para el tratamiento del TEA y otros trastornos relacionados. Además se investigan el uso de moduladores epigenéticos, que sirven para revertir el silenciamiento de genes o modificar patrones de metilación aberrantes inducidos por mutaciones genéticas o factores ambientales.

Farmacológicamente, en el conocimiento de los genes implicados en estas, permite el desarrollo de tratamientos dirigidos a los mecanismos moleculares alterados. Por ejemplo, en los pacientes con mutaciones en el SCN2A, que afectan los canales de sodio neuronales se ha propuesto el uso de bloqueadores específicos para reducir; la

hiperexcitabilidad neuronal y controlar las crisis epilépticas. Asimismo, en las mutaciones que son afectadas en los receptores GABA, se evalúan moduladores alostéricos positivos como terapias dirigidas para restaurar el equilibrio inhibitorio-excitatorio.

Las intervenciones tempranas basadas en el perfil genético también están cobrando importancia. En centros especializados, los resultados del diagnóstico molecular son utilizadas para diseñar programas de estimulación neuroconductual individualizados; que anticipan riesgos comórbidos y establecer planes de seguimiento neurológico a largo plazo.

Estas terapias aún enfrentan desafíos éticos, regulatorios y técnicos, su potencial es indiscutible. En el futuro del tratamiento de los trastornos del neurodesarrollo; probablemente estará marcado por una combinación de estrategias genéticas, farmacológicas y conductuales, adaptadas a las características moleculares en cada paciente. Siendo el contexto, de la investigación en genética traslacional es esencial para convertir los hallazgos del laboratorio en terapias accesibles, seguras y eficaces para la población.

3. Conclusiones

La conclusión de la monografía sobre el análisis genético del autismo y otros trastornos del neurodesarrollo; nos ha permitido establecer relaciones directas entre determinadas variantes genéticas y los fenotipos clínicos observados. Durante el desarrollo de esta monografía ha permitido explorar en profundidad el papel central que juega la genética en el autismo y otros trastornos del neurodesarrollo. Y a lo largo del análisis se ha evidenciado que las mutaciones, ya sean puntuales o cromosómicas independientemente, que estén directamente vinculadas con la disfunción de redes neuronales, afectando el comportamiento, la cognición y la integración social.

Asimismo, se han logrado identificar los múltiples genes clave; que cuyas alteraciones son asociadas con distintos síndromes clínicos que conforman la heterogeneidad del espectro autista en el organismo.

Y desde el punto de vista clínico; la utilización y integración de herramientas de diagnóstico molecular como la secuenciación de nueva generación, el análisis de CNVs y los paneles multigénicos, ha transformado el abordaje médico de estos trastornos. Siendo estas tecnologías las que han incrementado significativamente la tasa de diagnóstico que a la vez; permiten no solo conocer el origen del trastorno, sino también brindar asesoramiento genético, diseñar tratamientos personalizados y planificar intervenciones terapéuticas más efectivas y humanas.

Dando una vista hacia el futuro, la terapia génica, la edición genética y los enfoques epigenéticos abren un nuevo horizonte en la medicina de precisión. Aunque muchos de estos tratamientos aún se encuentra en las fases experimentales; representan una esperanza real para miles de personas y familias. Paralelamente; esto sería esencial considerar las implicancias éticas y sociales del uso de estas tecnologías, garantizando equidad en el acceso y respeto por la diversidad neurobiológica. En definitiva, comprender la genética del neurodesarrollo no solo mejora el diagnóstico y la intervención, sino que promueve una atención médica más empática, anticipativa e inclusiva.

4. Bibliografía

- ✓ Buxbaum, J. D., Daly, M. J., Devlin, B., Lehner, T., Roeder, K., & State, M. W. (2012). The autism sequencing consortium: large-scale, high-throughput sequencing in autism spectrum disorders. *Neuron*, 76(6), 1052–1056.
- ✓ Geschwind, D. H., & State, M. W. (2015). Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1109-1120.
- ✓ López-Rodríguez, R., Rodríguez-Bayón, A., & García-Ortiz, M. V. (2020). Genética del autismo: implicaciones clínicas y terapéuticas. *Revista de Neurología*, 71(3), 123-130.
- ✓ Milazzo, L., Orsini, A., Rinaldi, A., & Gennarino, V. A. (2021). Genetic and molecular advances in autism spectrum disorder: from bench to bedside. *Molecular Syndromology*, 12(2), 67–79.
- ✓ Sahin, M., & Sur, M. (2015). Genes, circuits, and precision therapies for autism and related neurodevelopmental disorders. *Science*, 350(6263), aab3897.
- ✓ Sanders, S. J., et al. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87(6), 1215–1233.
- ✓ Srivastava, S., et al. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: diagnostic clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Genetics in Medicine*, 21(3), 631–638.
- ✓ Strachan, T., & Read, A. (2018). *Genética humana molecular* (5.^a ed.). Barcelona: Elsevier España.
- ✓ Tammimies, K., et al. (2015). Molecular diagnostic yield of chromosomal microarray and whole-exome sequencing in children with autism spectrum disorder. *JAMA*, 314(9), 895–903.

5. Anexos

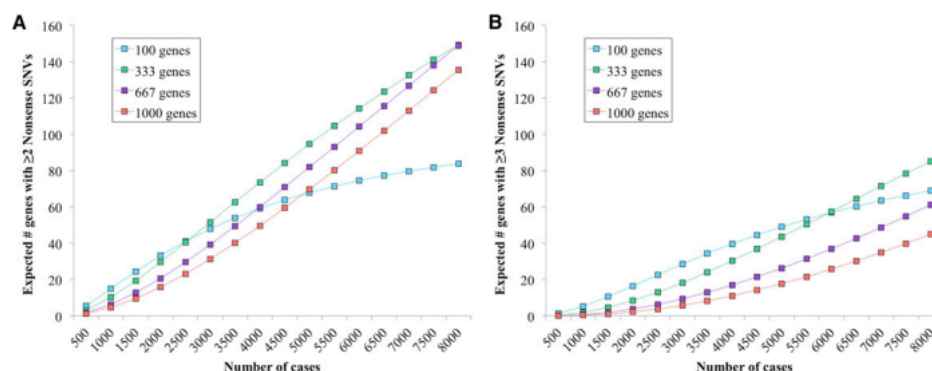


Figure 1. Expected Yield of Identified ASD Risk Genes as a Function of the Number of Trios Evaluated for De Novo LoF Variants

Analyses (data not shown) have demonstrated that for 8,000 families, a threshold of three or more de novo LoF variants (right) is sufficient to declare genome-wide significance. Using two or more de novo LoF as a criteria (left) would identify ~80 likely ASD genes with an FDR of 0.1. As we learn more about annotation of truly damaging missense de novo variants, the rate of discovery will rise dramatically—and we anticipate that this will happen soon by our work and that of others such as the 1,000 genomes project. In addition, other forms of discovery are not modeled but will lead to additional gene discovery. The analyses underlying this figure are further described in Sanders et al. (2012).

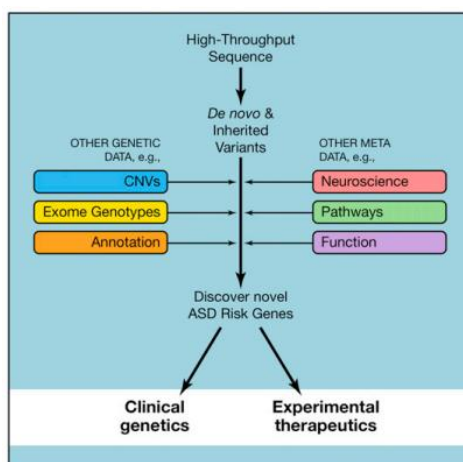


Figure 2. A Pathway for Discovering Novel Risk Genes for Autism Spectrum Disorders

Beyond the genes identified by de novo events, as illustrated in Figure 1, inherited variation will also prove useful for identifying risk genes, the simplest to interpret being variation acting recessively. Potentially imbuing far greater discovery power will be two other sources of data: genetic data of various kinds, such as genomic regions already implicated in risk for ASD by copy number variation, and metadata from other complementary fields, such as neuroscience and so called "omics" (e.g., pathways of functionally related genes). With these additional sources of information, it will be possible to identify a substantial fraction of ASD genes, providing sufficient grist for clinical geneticists to predict risk and for pharmacologists to develop therapeutics.