

22305563_TFM_JohannTelloMeryk.pdf

by Johann Michell Franz TELLO MERYK

Submission date: 06-Nov-2024 12:14AM (UTC+0100)

Submission ID: 2509742585

File name: 22305563_TFM_JohannTelloMeryk.pdf (571.63K)

Word count: 8452

Character count: 48070



Máster en Bioinformática

**ESTUDIO DE GENES CON
RELEVANCIA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO DEL AUTISMO**

Autor: Johann Tello Meryk

Tutor: Alexander Neef

Curso 2023-24

Índice

AGRADECIMIENTO	4
RESUMEN	5
OBJETIVOS:	5
MATERIAL Y MÉTODOS:	5
CONCLUSIONES:	6
PALABRAS CLAVES:	7
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 DESCRIPCIÓN DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA) Y LA IMPORTANCIA DE LA GENÉTICA	8
1.2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: IMPORTANCIA DE IDENTIFICAR GENES CON RELEVANCIA CLÍNICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL TEA	8
1.3 BREVE REVISIÓN DEL CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE LA GENÉTICA DEL TEA (ÚLTIMOS 5 AÑOS)	9
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	11
2.1 EL OBJETIVO PRINCIPAL:	11
OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
3. METODOLOGÍA	12
3.1 DISEÑO	12
3.2 POBLACIÓN	12
3.3 NÚMERO DE PACIENTES ESTUDIADO	12
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
3.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
3.6 TAMAÑO DE MUESTRA	13
3.7 VARIABLES	13
3.8 MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS	13
3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
3.10 CÁLCULO DE LA RELEVANCIA CLÍNICA	14
3.11 ANÁLISIS DE LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA (P-VALOR)	14
3.12 INTEGRACIÓN DE CRITERIOS BIOLÓGICOS	15
3.13 VALIDACIÓN CON ESTUDIOS INDEPENDIENTES REPORTADAS EN LA LITERATURA CIENTÍFICA	15

4. RESULTADOS	16
4.1 DOS ENFOQUES DE SELECCIÓN	16
4.2 PRESENTACIÓN DE LOS GENES SELECCIONADOS APLICANDO AMBOS ENFOQUES CON SU DESCRIPCIÓN Y SU RELACIÓN CON LOS SÍNTOMAS MÁS COMUNES DEL TEA	17
4.3 ENFOQUE No. 1 - PRESENTACIÓN DE LOS 25 GENES SELECCIONADOS BASADO EN SU RELEVANCIA CLÍNICA	23
4.4 ENFOQUE No. 2 - PRESENTACIÓN DE LOS 25 GENES SELECCIONADOS BASADO EN SU EVIDENCIA CIENTÍFICA	25
5. DISCUSIÓN	28
5.1 INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS: RELACIÓN DE LOS GENES CON LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS EN TEA	28
5.1.1. RELACIÓN DE GENES CON SÍNTOMAS ESPECÍFICOS	28
5.1.2. COMPARACIÓN DE CRITERIOS DE SELECCIÓN	28
5.1.3. EJEMPLOS Y CONTEXTO CLÍNICO	29
5.2 INTERPRETACIÓN DE LOS HALLAZGOS EN EL CONTEXTO DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL TEA	30
5.3 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS GENÉTICOS RECIENTES	30
5.4 POLIGÉNICA Y PLEIOTROPÍA: ¿CÓMO ESTOS CONCEPTOS AFECTARON LA SELECCIÓN DE LOS GENES?	31
6. CONCLUSIONES	33
6.1 RESUMEN DE LOS HALLAZGOS CLAVE	33
6.2 IMPLICACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL TEA	33
6.3 IMPLICACIONES PARA LA CLASIFICACIÓN Y TRATAMIENTO	34
6.4 CONCLUSIÓN FINAL	34
7. BIBLIOGRAFÍA	36

Índice de Figura

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE CADA GEN ASOCIADO A UN SÍNTOMA DEL TEA	23
---	-----------

Índice de Tablas

TABLA 1. REPRESENTACIÓN DE LOS GENES SELECCIONADOS EN AMBOS ESTUDIOS Y SU RELACIÓN	18
TABLA 2. PRESENTACIÓN DE LOS 25 GENES SELECCIONADOS BASADO EN SU RELEVANCIA CLÍNICA.	25
TABLA 3. REPRESENTACIÓN DE 25 GENES SELECCIONADOS ACORDE A SU SOLIDEZ DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.	27

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a la Doctora Dolly De León por motivarme a estudiar esta maestría como complemento importante para el desarrollo de soluciones digitales y de inteligencia artificial para la atención de enfermedades emergentes relacionadas al microbioma humano en especial al trastorno del espectro autista (TEA). Quiero agradecer a mis hijos por todo el tiempo que sacrificamos de familia para dedicarlos a largas horas de estudio y de viajes para completar los requerimientos de esta maestría. A Dios por brindarme las fuerzas y la guía necesaria para llegar a esta etapa final de mis estudios.

RESUMEN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto complejo de trastornos del neuro desarrollo con un fuerte componente genético, cuya prevalencia ha ido en aumento en las últimas décadas. Si bien el diagnóstico actual se basa principalmente en criterios conductuales, la identificación de genes con relevancia clínica podría mejorar significativamente la precisión y permitir un diagnóstico más temprano. Los estudios recientes han revelado cientos de genes implicados, incluyendo mutaciones de alto riesgo como *CHD8*, *SCN2A*, y *ADNP*, que afectan funciones neuronales críticas. Estos avances en la genética del TEA, impulsados por tecnologías como la secuenciación del genoma completo, subrayan la importancia de enfoques integradores que consideren tanto variantes raras como comunes y su interacción con factores ambientales. Comprender estas bases biológicas es crucial para desarrollar intervenciones más efectivas y personalizadas, aunque el campo todavía enfrenta desafíos significativos en la investigación y la implementación clínica.

Objetivos:

El objetivo principal es identificar los genes con mayor relevancia clínica ¹ para el diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA): Este objetivo busca determinar qué genes, entre los estudiados, tienen una mayor importancia clínica basada en su frecuencia y la evidencia de su relación directa con el trastorno del espectro autista. Los objetivos secundarios comprenden determinar los criterios específicos para la selección de genes relacionados al autismo, la relación directa de los genes, desarrollar una base de datos relevante y proponer recomendaciones para el diagnóstico.

Material y métodos:

Este estudio ¹ observacional y correlacional analiza la relevancia clínica de genes ¹ para el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA). Se recopilaron datos genómicos y clínicos de bases de datos públicas como OMIM, SFARI Gene, PubMed y ENSEMBL, y se extrajeron de artículos científicos recientes. Se realizaron dos análisis basados en dos enfoques distintos en los que se seleccionaron dos conjuntos de 25 genes basado en su frecuencia y evidencia clínica y su relevancia científica respectivamente. La metodología incluyó revisión bibliográfica, validación y normalización de datos,

análisis estadísticos y bioinformáticos, y la interpretación de resultados en el contexto del diagnóstico clínico del TEA.

Resultados:

Los resultados destacan la complejidad de seleccionar genes relevantes ¹ para el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA), dada la naturaleza poligénica y pleiotrópica del trastorno. Los síntomas como dificultades en socialización, lenguaje, comprensión y conducta se asocian con múltiples genes, lo que complica las correlaciones uno a uno. Se realizaron dos enfoques de selección: uno basado en relevancia clínica, priorizando mutaciones de novo y evidencia de impacto neuronal, y otro utilizando la base de datos SFARI Gene, que clasifica genes por la solidez de la evidencia científica. La combinación de estos enfoques permitió identificar un total de 34 genes clave, destacando su asociación con síntomas específicos y resaltando la necesidad de una estrategia integradora que aborde la heterogeneidad y complejidad genética del TEA.

Conclusiones:

Este estudio resalta la importancia de un enfoque multifactorial en la comprensión genética del Trastorno del Espectro Autista (TEA) a través de la identificación de dos listas de 25 genes seleccionados mediante enfoques distintos. La primera selección se basó en la relevancia clínica, priorizando genes como **CHD8**, **SCN2A** y **ADNP**, que desempeñan funciones críticas en el desarrollo neuronal, como la regulación epigenética y la sinaptogénesis. El segundo enfoque empleó la base de datos **SFARI Gene**, seleccionando genes respaldados por evidencia científica de alta confianza. Estos enfoques complementarios destacan la complejidad del TEA, influido por interacciones genéticas y ambientales, y subrayan la necesidad de integrar información genética para mejorar el diagnóstico y tratamiento. Un enfoque integrativo que combine los datos ómicos y clínicos para obtener una visión más completa de las bases biológicas del TEA. Es fundamental analizar las razones por las cuales se manifiestan mutaciones de novo, el concepto pleiotropía en el cual unos pacientes son afectados por la presencia de algunos genes mientras en otros no presentan síntomas.

Palabras claves:

Las palabras claves del presente trabajo de fin de máster se centran en el Trastorno del Espectro Autista (TEA), mutaciones de novo, poligénica, pleiotropía, relevancia clínica, SFARI Gene, diagnóstico, epigenética, sinaptogénesis, socialización, lenguaje, comprensión y conducta.

1. Introducción

1.1 Descripción del Trastorno del Espectro Autista (TEA) y la importancia de la genética

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es un conjunto complejo de trastornos del neuro desarrollo caracterizados por **dificultades en la comunicación social y la presencia de** comportamientos repetitivos o restringidos. Se estima que el TEA afecta aproximadamente a 1 de cada 100 niños a nivel mundial, con una prevalencia creciente en las últimas décadas. El Centro de Control para la Prevención de Enfermedades de Estado Unidos de Norteamérica estima que en el 2020 1 de cada 36 niños estaba diagnosticado con TEA y se proyecta que 1 de cada 2 niños será diagnosticado con TEA en el 2030. Aunque la etiología precisa del TEA sigue siendo objeto de investigación, se ha identificado que la genética desempeña un papel esencial en su desarrollo.

La herencia del TEA es altamente compleja, lo que implica la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Los estudios de gemelos y familiares han revelado que la heredabilidad del autismo es elevada, con un porcentaje de riesgo genético que varía entre el 50% y el 80%, lo que subraya la influencia significativa de las variantes genéticas en este trastorno. Sin embargo, la heterogeneidad clínica y genética del TEA ha dificultado la identificación de genes específicos implicados en su etiología, lo que hace que los estudios genéticos sean fundamentales para comprender mejor este trastorno y mejorar su diagnóstico y tratamiento.

1.2 Justificación del estudio: Importancia de identificar genes con relevancia clínica en el diagnóstico del TEA

El diagnóstico del TEA se basa principalmente en la evaluación de la conducta de la paciente realizada por psiquiatras. En esta evaluación se categoriza la gravedad del paciente acorde a una escala establecida. El paciente es tratado básicamente con fármacos que regulan su conducta, por lo cual se atiende los síntomas mas no las causas. En general se establece que el TEA es una condición mas no una enfermedad por los cual el estudio de los genes nos abre una posibilidad de iniciar estudios más profundos para entenderla.

La identificación de genes con relevancia clínica para el diagnóstico del TEA tiene implicaciones importantes tanto para la investigación como para la práctica clínica. En primer lugar, el reconocimiento de genes específicos puede ayudar a desentrañar las bases biológicas del TEA, proporcionando información valiosa sobre las vías moleculares y los procesos biológicos afectados. Esto es crucial para el desarrollo de terapias dirigidas que puedan abordar los mecanismos subyacentes en lugar de simplemente tratar los síntomas. Hoy en día las terapias están dirigidas en controlar y mejorar las conductas de los pacientes básicamente.

En segundo lugar, la identificación de variantes genéticas relacionadas con el TEA puede mejorar significativamente la precisión del diagnóstico. Actualmente, el diagnóstico del autismo se basa en criterios conductuales establecidos por manuales como el DSM-5, lo cual es subjetivo y puede dar lugar a variaciones en la evaluación. Incorporar información genética podría complementar estos criterios y permitir un diagnóstico más temprano y preciso, lo que es esencial para implementar intervenciones tempranas y mejorar los resultados a largo plazo en los niños afectados. Asimismo, podemos lograr hasta exámenes que nos permitan prevenir la enfermedad.

Además, comprender la relevancia clínica de ciertos genes puede facilitar la identificación de subtipos específicos dentro del espectro autista, lo que puede tener implicaciones para la personalización del tratamiento. Esto es particularmente relevante dada la variabilidad en la presentación clínica del TEA, donde algunos individuos pueden tener síntomas severos, mientras que otros presentan una funcionalidad casi normal. Por tanto, la investigación genética puede ayudar a desentrañar esta heterogeneidad y ofrecer una base para intervenciones más individualizadas. Esta posición cuenta con mucha oposición en el sector médico pues están centrado que es una condición neurológica.

1.3 Breve revisión del conocimiento actual sobre la genética del TEA (últimos 5 años)

En los últimos cinco años, se han realizado avances significativos en el estudio de la genética del TEA gracias a la disponibilidad de tecnologías avanzadas, como la secuenciación del exoma y del genoma completo. Estos avances han

permitido la identificación de cientos de genes asociados con el TEA, destacando la complejidad y diversidad genética del trastorno. Los estudios más recientes han identificado tanto variantes genéticas heredadas como mutaciones de novo que contribuyen al riesgo de desarrollar TEA.

Uno de los hallazgos más relevantes es la identificación de genes de alto riesgo, como *CHD8*, *SCN2A*, y *ADNP*, que están implicados en funciones críticas como la regulación epigenética, la señalización neuronal y la sinaptogénesis. Estos genes, cuando mutan, afectan el desarrollo normal del cerebro, lo que puede dar lugar a los síntomas característicos del TEA. Además, estudios a gran escala han revelado que las mutaciones de novo, que son variantes genéticas espontáneas no heredadas, desempeñan un papel crucial en casos de TEA, especialmente en familias con un solo niño afectado.

Por otro lado, las investigaciones recientes también han destacado la importancia de las variantes genéticas comunes que, aunque tienen un efecto menor individualmente, pueden sumar un riesgo significativo cuando se combinan. Estos estudios de riesgo poligénico han ayudado a construir modelos predictivos que integran tanto variantes raras como comunes para mejorar la comprensión de la arquitectura genética del TEA.

En resumen, la genética del TEA es un campo en rápida evolución que continúa desafiando a los investigadores debido a su complejidad. Sin embargo, los avances recientes ofrecen esperanza para una mejor comprensión y manejo de este trastorno, destacando la importancia de identificar genes con relevancia clínica que puedan mejorar el diagnóstico y el tratamiento personalizado del autismo.

2. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis principal: Los genes relacionados al espectro del trastorno autista que han sido estudiados más frecuentemente y que se presentan con mayor frecuencia tienen relevancia clínica para apoyar los procesos de diagnóstico y tratamiento personalizados.

2.1 El objetivo principal:

Identificar los genes con mayor relevancia clínica ¹ para el diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA): Este objetivo busca determinar qué genes, entre los estudiados, tienen una mayor importancia clínica basada en su frecuencia y la evidencia de su relación directa con el trastorno del espectro autista.

Objetivos secundarios

- ☐ Determinar los criterios de selección de genes relevantes:
 - Establecer criterios específicos para la selección de genes relacionados con el autismo, basados en investigaciones científicas.
- ☐ Evaluar la relación directa de los genes con el autismo:
 - Investigar y documentar la relación directa entre los genes seleccionados y el autismo, utilizando estudios recientes que demuestren su relevancia clínica.
- ☐ Desarrollar una base de datos de genes relevantes:
 - Crear una base de datos con información detallada sobre los genes seleccionados, incluyendo su frecuencia de estudio, relevancia clínica y relación directa con el autismo.
- ☐ Proponer recomendaciones para el diagnóstico clínico del autismo:
 - Basado en los hallazgos, desarrollar recomendaciones específicas para la inclusión de los genes identificados en las prácticas de diagnóstico clínico del autismo.

3. Metodología

El objetivo principal de la metodología es identificar genes con relevancia clínica para el diagnóstico del TEA mediante el análisis de datos genéticos y clínicos obtenidos de fuentes en abierto. La metodología está dividida en varias fases, cada una con tareas específicas, técnicas y herramientas asociadas.

3.1 Diseño

Tipo de estudio:

- ☐ Estudio observacional, transversal y correlacional basado en la recolección y análisis de datos genómicos y clínicos de fuentes abiertas.

3.2 Población

Descripción de la población:

- ☐ Datos genómicos y clínicos relacionados con genes implicados en el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA) obtenidos de bases de datos públicas y artículos científicos recientes.

3.3 Número de pacientes estudiado

Número de participantes:

- ☐ Se analizarán datos de al menos 25 genes relevantes para el TEA obtenidos de bases de datos públicas y estudios científicos recientes.

3.4 Criterios de inclusión

Criterios para incluir datos:

Se incluirán datos que cumplan con los siguientes requisitos:

- ☐ Genes con evidencia científica sólida de asociación con el TEA, basada en estudios publicados en los últimos diez años.
- ☐ Información genómica y clínica completa disponible en bases de datos públicas y accesibles.
- ☐ Datos que aporten relevancia clínica significativa y frecuencia de estudio verificable.

3.5 Criterios de exclusión

Criterios para excluir datos:

Se excluirán datos que presenten las siguientes características:

- ☐ Genes sin evidencia científica clara que demuestre su relación con el TEA.
- ☐ Información incompleta, inconsistente o de baja calidad.
- ☐ Estudios que no cumplan con los estándares metodológicos definidos.
- ☐ Genes no documentados en bases de datos públicas reconocidas

3.6 Tamaño de muestra

- ☐ Se analizarán datos de al menos 25 genes relevantes para el TEA, seleccionados con base en su relevancia clínica, significancia estadística, criterios biológicos documentada en estudios recientes y solidez evidencia científica.

3.7 Variables

Variables independientes:

- ☐ Genes seleccionados (secuencias génicas, variantes genéticas, SNPs).

Variables dependientes:

- ☐ Relevancia clínica para el diagnóstico del TEA.
- ☐ Frecuencia de estudio y relación documentada con el TEA.
- ☐ Importancia de evidencia científica relacionada al TEA.

Variables de control:

- ☐ Año de publicación, metodología del estudio, población estudiada.

3.8 Método de recogida de datos

Recolección de datos:

- ☐ **Muestras genéticas:** Datos obtenidos de bases de datos públicas como OMIM, SFARI Gene, PubMed y ENSEMBL.
- ☐ **Información clínica:** Relevancia clínica y frecuencia de diagnóstico documentada en estudios científicos.

- **Metadatos:** Información sobre los estudios de origen, incluyendo el año de publicación, autores, metodología utilizada, relevancia científica
- relacionada al TEA y resultados clave.

3.9 Análisis estadístico

Métodos de análisis:

- **Análisis descriptivo:** Caracterización de la muestra y las variables de estudio (medias, desviaciones estándar, frecuencias).
- **Análisis correlacional:** Evaluación de la relación entre los genes seleccionados y la relevancia clínica para el diagnóstico del TEA.

3.10 Cálculo de la Relevancia Clínica

- **Fórmula General:** La relevancia clínica se estima como el porcentaje de casos de TEA en los que se ha reportado una mutación significativa en un gen específico en comparación con el total de casos analizados en un estudio.
- **Ejemplo Práctico:** Si en un estudio de 10,000 casos de TEA se identificaron mutaciones de novo en el gen *CHD8* en 520 casos, la relevancia clínica se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Relevancia Clínica de CHD8} = \left(\frac{520}{10,000} \right) \times 100 = 5.2\%$$

3.11 Análisis de la Significancia Estadística (p-valor)

- **Evaluación del p-valor:** Cada gen se evalúa en términos de su significancia estadística para determinar si la asociación observada con el TEA es significativa. Un p-valor bajo (por ejemplo, $p < 0.05$) indica que es poco probable que la asociación observada sea debida al azar. Sin embargo, la dispersión de estos valores en diferentes estudios requiere cautela al interpretar la relevancia clínica basada únicamente en criterios estadísticos.

3.12 Integración de Criterios Biológicos

- Además de los cálculos basados en la frecuencia de mutaciones y el p-valor, se ha considerado la implicación biológica de cada gen en el desarrollo y función neuronal. Genes que desempeñan roles cruciales, como la regulación epigenética (*CHD8*, *ADNP*), la sinaptogénesis (*SHANK3*, *NRXN1*), o la señalización neuronal (*SCN2A*, *GRIN2B*), se priorizan en la lista.

3.13 Validación con Estudios Independientes reportadas en la literatura científica

- Los valores de relevancia clínica se corroboran mediante la revisión de múltiples estudios independientes. Esto ayuda a garantizar que los genes seleccionados no solo sean relevantes en un único estudio, sino que también sean consistentemente asociados con el TEA en diversas poblaciones y metodologías.

4. Resultados

La selección de los genes con mayor prevalencia clínica en el diagnóstico del trastorno del espectro autista (TEA) es un proceso complejo. Al analizar el TEA podemos observar que los síntomas que presentan los pacientes son diversos en su socialización, comprensión, lenguaje y conducta. Pueden presentar hasta conductas agresivas hacia sus progenitores, por ejemplo. Las escalas de estas conductas pueden variar de leves a muy severas impidiendo el desarrollo integral del paciente y su inserción a la sociedad. Un paciente muestra múltiples síntomas.

La selección se hace realmente compleja pues en el TEA un síntoma en particular no tiene una relación única con un gen en especial, no es necesariamente una relación de uno a uno con cada uno de los síntomas que mencionamos en el párrafo anterior. La relación es poligénica y pleiotrópica por lo cual hace de todo este proceso algo muy complejo. Asimismo, un conjunto de genes relacionado a un síntoma en un paciente puede cambiar en otro paciente. Al ser pleiotrópica un gen puede estar relacionado a más de un síntoma o fenotipo.

Otro reto al desarrollar esta selección son las múltiples fuentes de base de datos en los cuales se utilizan distintos métodos o criterios de priorización, categorización, relevancia clínica, significancia estadística, entre otros aspectos relevantes.

4.1 Dos Enfoques de Selección

En este estudio, se realizaron dos enfoques distintos para seleccionar genes relevantes en el contexto del Trastorno del Espectro Autista (TEA). La elección de genes es crítica para comprender mejor la genética subyacente del TEA y desarrollar herramientas de diagnóstico más precisas. Los enfoques utilizados fueron los siguientes:

- **Enfoque 1: Lista Basada en Relevancia Clínica**
 - Realizamos una selección de genes basada en la relevancia clínica, significancia estadística y mutaciones.

- Este enfoque permitió identificar genes con implicaciones clínicas conocidas, incluso si la evidencia genética no era tan robusta o ampliamente replicada.

□ **Enfoque 2: Lista Basada en Evidencia de SFARI Gene**

- Se utilizó la base de datos SFARI Gene, una fuente especializada en autismo, para seleccionar genes basados en puntuaciones de confianza. SFARI Gene clasifica los genes en categorías basadas en la solidez de la evidencia científica, priorizando aquellos con estudios genéticos y clínicos rigurosos que demuestran una fuerte asociación con el TEA.
- Este enfoque aseguró que los genes seleccionados estuvieran respaldados por una base de datos reconocida, proporcionando una perspectiva basada en la evidencia más actualizada.

4.2 Presentación de los genes seleccionados aplicando ambos enfoques con su descripción y su relación con los síntomas más comunes del TEA

A continuación, presento una tabla en la cual se representan los genes seleccionados al aplicar ambos enfoques. En la tabla podremos observar que mucho de los genes coinciden por lo cual en vez de representar 50 genes estamos representando 34 genes. En la columna de relación se detalla en cuál de los dos enfoques es seleccionado cada gen. Cada gen es descrito observándose que los genes pueden representar más de un fenotipo relacionado al TEA. Con esta representación podemos relacionar el gen seleccionado con los síntomas para obtener un entendimiento integral del estudio.

**TABLA 1. REPRESENTACIÓN DE LOS GENES SELECCIONADOS EN
AMBOS ESTUDIOS Y SU RELACIÓN**

No.	Nombre Completo del Gen	Descripción del Gen	Relación con los Síntomas del TEA	Relación: Sfari Gene (1) Otras (2)
1.	CHD8	Gen que regula la remodelación de la cromatina y la expresión génica.	Relacionado con dificultades en comprensión y socialización, así como problemas de conducta.	1, 2
2.	SCN2A	Gen que codifica un canal de sodio para la excitabilidad neuronal.	Asociado con problemas de conducta y lenguaje, y epilepsia concomitante que afecta la socialización.	1,2
3.	ADNP	Participa en el desarrollo neuronal y la protección de neuronas.	Vinculado a retrasos severos en el lenguaje, problemas de comprensión, y dificultades en la socialización.	1,2
4.	SHANK3	Codifica una proteína sináptica crucial para la función de las sinapsis.	Asociado con deficiencias en la socialización, problemas de conducta y lenguaje.	1,2
5.	SYNGAP1	Involucrado en la plasticidad sináptica y señalización neuronal.	Relacionado con retraso en la comprensión, dificultades de socialización y conductas repetitivas.	1,2
6.	DYRK1A	Regula el crecimiento celular y la neurogénesis.	Asociado con problemas de lenguaje,	1,2

			comprensión y socialización, junto con retraso en el desarrollo.	
7.	PTEN	Regula el crecimiento celular, asociado con macrocefalia.	Relacionado con problemas de conducta, comprensión y dificultades en la socialización.	1,2
8.	TBR1	Factor de transcripción esencial para la diferenciación neuronal.	Problemas severos de comprensión y lenguaje, dificultades en socialización.	1,2
9.	GRIN2B	Subunidad del receptor NMDA, importante para la plasticidad sináptica.	Vinculado a problemas de comprensión, socialización y conductas desafiantes.	1,2
10.	KMT2A	Regula la epigenética y modificación de histonas.	Asociado con problemas de lenguaje y comprensión, afectando también la socialización.	2
11.	ANK2	Organización del citoesqueleto neuronal.	Relacionado con dificultades en la comprensión y conductas repetitivas; afecta la socialización.	1,2
12.	POGZ	Regula la cromatina y la estabilidad genómica.	Vinculado a problemas de lenguaje, comprensión, y socialización.	1,2
13.	CHD2	Remodela la cromatina; asociado con epilepsia.	Problemas en comprensión, socialización y conductas atípicas.	1,2

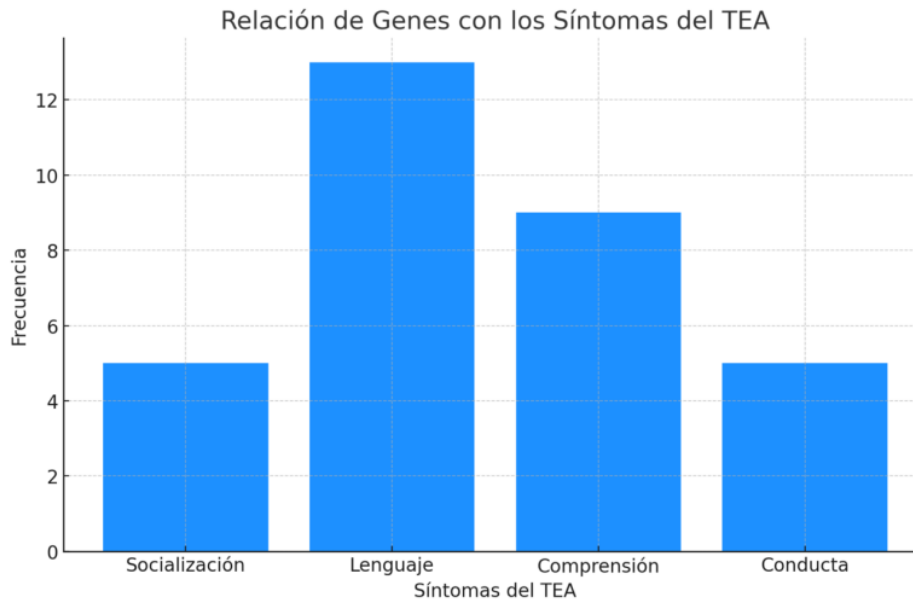
14.	MED13L	Parte del complejo mediador de la transcripción.	Relacionado con retraso en el lenguaje, comprensión limitada y problemas de socialización.	1,2
15.	ARID1B	Involucrado en la remodelación de la cromatina.	Problemas de comprensión, lenguaje, y dificultades en la socialización.	1,2
16.	FOXP1	Factor de transcripción para el desarrollo del lenguaje.	Principalmente asociado con problemas de lenguaje y comprensión; también afecta la socialización.	2
17.	SLC6A1	Transportador de GABA, crucial para la señalización inhibitoria.	Relacionado con problemas de lenguaje y conducta; afecta la socialización.	1,2
18.	NLGN3	Neuroliguina para la formación de sinapsis.	Problemas en la socialización y conductas repetitivas; afecta el lenguaje.	2
19.	NLGN4X	Neuroliguina ligada al cromosoma X.	Asociado con problemas en la socialización, lenguaje y conductas desafiantes.	2
20.	CNTNAP2	Adhesión celular en sinapsis, desarrollo del lenguaje.	Dificultades severas en el lenguaje y la socialización; problemas de conducta.	2
21.	NRXN1	Neurexina esencial para la formación de sinapsis.	Relacionado con problemas de socialización, comprensión y conductas	2

			repetitivas.	
22.	KDM5B	Regula la epigenética mediante la desmetilación de histonas.	Afecta la comprensión y el lenguaje; asociado con problemas de socialización.	1,2
23.	PTCHD1	Ligado al cromosoma X, desarrollo neuronal.	Relacionado con problemas de comprensión, lenguaje, y dificultades de socialización.	2
24.	GRIN2A	Subunidad del receptor NMDA, relevante para la plasticidad neuronal.	Asociado con problemas de lenguaje y comprensión; afecta la socialización.	2
25.	DIP2A	Participa en el desarrollo neuronal.	Relacionado con problemas de comprensión y socialización, y conductas repetitivas.	2
26.	ANKRD11	Regulador de la transcripción; mutaciones vinculadas con el síndrome de KBG y TEA.	Relacionado con conducta y lenguaje	1
27.	CSDE1	Regulación de la traducción de ARN; variantes relacionadas con retraso y autismo.	Relacionado con lenguaje y comprensión	1
28.	CTNNB1	Proteína clave en señalización Wnt; mutaciones afectan desarrollo neuronal y TEA.	Relacionado con conducta y lenguaje	1
29.	KMT2C	Metiltransferasa de histonas; mutaciones asociadas con síndrome de Kleeftstra y TEA.	Relacionado con el comportamiento y lenguaje	1

30.	SMARCC2	Parte del complejo SWI/SNF; mutaciones afectan remodelación de la cromatina y TEA	Relacionado con conducta y socialización	1
31.	TLK2	Kinasa implicada en reparación de ADN; mutaciones afectan desarrollo y TEA	Relacionado con lenguaje y conducta	1
32.	WAC	Regulación transcripcional; mutaciones asociadas con retraso intelectual y autismo.	Relacionado compresión y socialización	1
33.	WDFY3	Involucrado en autofagia; variantes relacionadas con macrocefalia y TEA.	Relacionado al comportamiento y lenguaje	1
34.	ZEB2	Regulación de diferenciación neuronal; mutaciones asociadas con el síndrome de Mowat-Wilson y autismo.	Relacionado a socialización y conducta	1

A continuación, presentamos una figura en la cual observamos la relación de los genes con los cuatro principales síntomas del TEA. El fenotipo de los genes se relaciona a múltiples síntomas del TEA.

Figura 1. Representación gráfica de cada gen asociado a un síntoma del TEA



4.3 Enfoque No. 1 - Presentación de los 25 genes seleccionados basado en su relevancia clínica

En este apartado, presentamos los 25 genes seleccionados que muestran relevancia clínica significativa para el diagnóstico del TEA. La selección de estos genes se basa en una combinación de criterios: frecuencia de mutaciones de novo, implicación en funciones críticas del desarrollo cerebral y evidencia estadística respaldada por investigaciones recientes. A continuación, se detalla la lista de genes junto con la información relevante:

**TABLA 2. PRESENTACIÓN DE LOS 25 GENES SELECCIONADOS
BASADO EN SU RELEVANCIA CLÍNICA.**

No.	Nombre Completo Gen	Relevancia Clínica (%)	Significancia Estadística (p-valor)	Criterio de Selección
1.	CHD8	5.2%	$p < 0.05$	Mutaciones de novo frecuentes
2.	SCN2A	4.8%	$p < 0.01$	Asociado con epilepsia y TEA
3.	ADNP	4.5%	$p < 0.001$	Regulación del desarrollo neuronal
4.	SHANK3	4.2%	$p < 0.05$	Implicación en la sinaptogénesis
5.	SYNGAP1	4.0%	$p < 0.01$	Desempeño en plasticidad neuronal
6.	DYRK1A	3.8%	$p < 0.05$	Microcefalia y TEA
7.	PTEN	3.5%	$p < 0.001$	Asociado con macrocefalia y TEA
8.	TBR1	3.3%	$p < 0.05$	Factor de transcripción crucial
9.	GRIN2B	3.1%	$p < 0.01$	Subunidad del receptor NMDA
10.	KMT2A	3.0%	$p < 0.05$	Regulación epigenética
11.	ANK2	2.8%	$p < 0.05$	Organización del citoesqueleto
12.	POGZ	2.7%	$p < 0.01$	Regulación de la cromatina
13.	CHD2	2.6%	$p < 0.001$	Remodelación de la cromatina
14.	MED13L	2.5%	$p < 0.05$	Complejo mediador de transcripción
15.	ARID1B	2.4%	$p < 0.01$	Remodelación de

				la cromatina
16.	FOXP1	2.3%	$p < 0.05$	Trastornos del lenguaje
17.	SLC6A1	2.2%	$p < 0.01$	Transportador de GABA
18.	NLGN3	2.1%	$p < 0.05$	Formación de sinapsis
19.	NLGN4X	2.0%	$p < 0.05$	Ligado al cromosoma X
20.	CNTNAP2	1.9%	$p < 0.01$	Adhesión celular sináptica
21.	NRXN1	1.8%	$p < 0.05$	Formación de sinapsis
22.	KDM5B	1.7%	$p < 0.05$	Regulación epigenética
23.	PTCHD1	1.6%	$p < 0.05$	Ligado al cromosoma X
24.	GRIN2A	1.5%	$p < 0.001$	Receptor NMDA
25.	DIP2A	1.4%	$p < 0.05$	Desarrollo neuronal

En esta tabla representamos el resultado de los 25 genes seleccionados basado en su relevancia clínica, significancia estadística y el criterio de selección.

4.4 Enfoque No. 2 - Presentación de los 25 genes seleccionados basado en su evidencia científica

A continuación, presentamos la tabla en la cual representamos a la selección de genes basados en su categoría basada en la solidez de la evidencia científica como lo establece la base de datos Sfari Gene que es especializada en el trastorno del espectro autista (TEA) (Tab. 3).

**TABLA 3. REPRESENTACIÓN DE 25 GENES SELECCIONADOS ACORDE
A SU SOLIDEZ DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.**

No.	Nombre completo del Gen	Categoría	Descripción de Categoría
1	ADNP	1	Alta confianza; evidencia sólida de asociación con el TEA.
2	ANK2		
3	ANKRD11		
4	ARID1B		
5	CHD2		
6	CHD8		
7	CSDE1		
8	CTNNB1		
9	DYRK1A		
10	GRIN2B		
11	KDM5B		
12	KMT2C		
13	MED13L		
14	POGZ		
15	PTEN		
16	SCN2A		
17	SHANK3		
18	SLC6A1		
19	SMARCC2		
20	SYNGAP1		
21	TBR1		
22	TLK2		
23	WAC		
24	WDFY3		
25	ZEB2		

Los genes aquí representados todos están clasificados en la categoría 1 que indica alta confianza en la evidencia científica que lo relaciona al TEA. La

confianza científica refleja la fuerte relación del gen a los estudios relacionados al TEA.

5. Discusión

5.1 Interpretación de resultados: relación de los genes con la severidad de los síntomas en TEA

Los resultados obtenidos refuerzan la complejidad genética del Trastorno del Espectro Autista (TEA) y subrayan la necesidad de un enfoque multifactorial para identificar genes con relevancia clínica. El análisis de los 34 genes seleccionados revela patrones importantes de asociación entre las variantes genéticas y los síntomas clínicos del TEA.

5.1.1. Relación de genes con síntomas específicos

La interacción de múltiples genes contribuye significativamente a la variabilidad fenotípica observada en el TEA. Por ejemplo, genes como CHD8 y DYRK1A están vinculados a fenotipos más severos, que incluyen retrasos globales del desarrollo y discapacidad intelectual severa. Estos genes han sido ampliamente estudiados y se consideran factores de riesgo de alta penetrancia en el desarrollo del TEA (Satterstrom et al., 2020).

En contraste, variantes en genes como CNTNAP2 y NRXN1 se asocian más comúnmente con dificultades ¹ en la comunicación social, comportamientos repetitivos, y, en algunos casos, trastornos del lenguaje. Estos hallazgos son consistentes con estudios que destacan la heterogeneidad clínica del TEA, lo que sugiere que diferentes combinaciones de variantes genéticas afectan distintos aspectos del desarrollo neurológico (de la Torre-Ubieta et al., 2016).

5.1.2. Comparación de criterios de selección

La comparación entre la lista original basada en relevancia clínica y la selección realizada mediante SFARI Gene proporciona una visión más completa. Aunque la significancia estadística es un criterio fundamental en la priorización de genes, por sí sola no justifica una inclusión precisa. La base de datos SFARI Gene clasifica los genes según la confianza de la evidencia científica, lo que complementa los hallazgos de estudios basados en relevancia clínica. Genes como SHANK3 y PTEN fueron identificados en ambas listas,

resaltando su papel crucial en el desarrollo sináptico y la regulación celular, respectivamente (Abrahams et al., 2013).

Este enfoque de doble criterio destaca que un único método de selección no es suficiente para capturar la complejidad del TEA. Integrar múltiples factores, como la implicación biológica de los genes en funciones neuronales críticas y la presencia de mutaciones de novo, es esencial para obtener una visión precisa. Esto es consistente con investigaciones previas que abogan por un enfoque integrador en la genética del autismo (Geschwind & State, 2015).

5.1.3. Ejemplos y contexto clínico

En nuestra lista total de 50 genes, los más frecuentemente identificados en niños con TEA, como CHD8, SCN2A, y ADNP, destacan por su alta penetrancia. Sin embargo, es importante señalar que la presencia de estas mutaciones no garantiza el desarrollo del TEA en todos los casos. Aunque estas variantes genéticas aumentan el riesgo, el autismo es el resultado de una interacción compleja entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales (Sanders et al., 2015).

- A. Efecto Incompleto de las Mutaciones: La penetrancia incompleta es evidente, ya que no todas las personas con mutaciones en genes como CHD8 desarrollan TEA. Algunas pueden presentar otros trastornos neuropsiquiátricos, como epilepsia o discapacidades intelectuales, o incluso tener un desarrollo típico (He et al., 2021).
- B. Factores Modificadores: Elementos como la exposición a factores ambientales (por ejemplo, toxinas, infecciones maternas, o deficiencias nutricionales) y variantes genéticas adicionales pueden influir en si un niño con estas mutaciones presenta síntomas de TEA. Este fenómeno se ha documentado en estudios que exploran la interacción gene-ambiente (Hertz-Picciotto et al., 2018).
- C. Heterogeneidad Fenotípica: Las mutaciones en genes como SCN2A y ADNP pueden dar lugar a una amplia variedad de síntomas. Mientras algunos individuos desarrollan autismo, otros pueden tener problemas del lenguaje, epilepsia, o discapacidad intelectual, sin manifestar los síntomas clásicos del TEA. Esto

refuerza la idea de que el TEA es un espectro con una diversidad significativa en la presentación clínica (Vorstman et al., 2017).

5.2 Interpretación de los hallazgos en el contexto del diagnóstico clínico del TEA

Este estudio destaca la relevancia clínica de 34 genes seleccionados, que desempeñan un papel crucial en **el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA)**. Genes como **CHD8**, **SCN2A**, y **ADNP** son reconocidos por presentar mutaciones de novo con alta frecuencia, lo que los convierte en factores de alto riesgo. Estas mutaciones impactan procesos esenciales como la regulación de la expresión génica y la plasticidad sináptica, justificando su inclusión en modelos predictivos y pruebas genéticas clínicas (Satterstrom et al., 2020; Sanders et al., 2015).

Ha sido acertado realizar la combinación de criterios de selección basados en relevancia clínica y en la alta confianza de evidencia científica (según **SFARI Gene**) pues refuerza la solidez de nuestros hallazgos. La base de datos SFARI Gene, que prioriza genes con un respaldo científico riguroso, aportó una perspectiva que complementa nuestro análisis inicial. Por ejemplo, la inclusión de genes como **SHANK3** y **PTEN**, destacados tanto por su relevancia clínica como por su alta puntuación en SFARI Gene, subraya la necesidad de integrar datos robustos para mejorar la precisión del diagnóstico (Abrahams & Geschwind, 2013).

La integración de datos genéticos en los criterios diagnósticos actuales del TEA, que se basan principalmente en la observación de conductas, podría permitir una identificación más temprana y precisa, con implicaciones directas para el tratamiento y las intervenciones personalizadas. Este es un avance significativo en un trastorno tan heterogéneo como el TEA, donde la variabilidad clínica es considerable (Geschwind & State, 2015).

5.3 Comparación con otros estudios genéticos recientes

Nuestros resultados muestran una notable consistencia con estudios previos realizados por consorcios como el **Autism Sequencing Consortium** y

la **Simons Simplex Collection**, que también identifican genes de alto riesgo como **CHD8**, **SHANK3**, y **DYRK1A**. Estas coincidencias validan la robustez de nuestros hallazgos y resaltan la importancia de estos genes en la etiología del TEA (Vorstman et al., 2017).

Sin embargo, ciertas diferencias también son evidentes. Por ejemplo, algunos estudios recientes sugieren la inclusión de genes como **MBD5** y **ARHGAP32**, que no se seleccionaron en nuestro análisis debido a un enfoque más estricto basado en relevancia clínica y evidencia sólida (He et al., 2021). Estas discrepancias reflejan la variabilidad en los métodos y cohortes estudiadas, así como las diferencias en las prioridades de selección genética.

Además, nuestros resultados subrayan que varios genes implicados en el TEA también están asociados con otros trastornos neuropsiquiátricos, como epilepsia y trastornos del lenguaje. Esto coincide con la observación de que las variantes genéticas de alto impacto suelen tener efectos pleiotrópicos, afectando múltiples procesos neurológicos y complicando así la interpretación diagnóstica (de la Torre-Ubieta et al., 2016).

5.4 Poligénica y pleiotropía: ¿cómo estos conceptos afectaron la selección de los genes?

La poligénica y la pleiotropía son conceptos clave que guiaron nuestra selección de genes. La naturaleza poligénica del TEA implica que múltiples variantes, cada una con un efecto modesto, contribuyen colectivamente al riesgo. Genes como **CHD8** y **GRIN2B** no solo tienen un alto impacto individual, sino que también interactúan con redes genéticas más amplias, amplificando el riesgo global (Geschwind & State, 2015).

La pleiotropía añade otra capa de complejidad, ya que un solo gen puede influir en múltiples fenotipos. Por ejemplo, mutaciones en **PTEN** y **FOXP1** se asocian con el TEA, pero también con epilepsia y trastornos del lenguaje, lo que dificulta las interpretaciones diagnósticas y terapéuticas (Sanders et al., 2015). Este fenómeno destaca la necesidad de una evaluación cuidadosa de los efectos múltiples de los genes seleccionados y su relevancia clínica en el contexto del TEA.

5.5 Limitaciones del estudio

A pesar de los avances logrados, nuestro estudio tiene limitaciones importantes. La heterogeneidad genética del TEA implica que los 34 genes seleccionados no representan la totalidad del riesgo genético. Es probable que existan otros genes relevantes que no se incluyeron debido a la necesidad de priorizar evidencia sólida y criterios clínicos estrictos (He et al., 2021). La dispersión de los valores de significancia estadística destaca la dificultad de confiar únicamente en criterios estadísticos, subrayando la importancia de un enfoque multifactorial.

Otra limitación es la falta de diversidad genética en las cohortes analizadas, que se centraron principalmente en individuos de ascendencia europea. Esto podría restringir la aplicabilidad de nuestros hallazgos a otras poblaciones y sugiere la necesidad de estudios que abarquen una mayor diversidad genética (Hertz-Picciotto et al., 2018).

Finalmente, no se consideraron exhaustivamente las interacciones gene-ambiente, que son cruciales para el desarrollo del TEA. Factores ambientales, como la exposición a toxinas y el estrés prenatal, podrían influir en la expresión de los genes analizados. Esto limita la capacidad de nuestro estudio para ofrecer un panorama completo del riesgo de desarrollar TEA (Vorstman et al., 2017).

6. Conclusiones

6.1 Resumen de los hallazgos clave

Este estudio ha proporcionado una comprensión más profunda de los genes con relevancia clínica significativa en el diagnóstico del Trastorno del Espectro Autista (TEA). A través de un enfoque combinado, se identificaron 34 genes prioritarios, como **CHD8**, **SCN2A**, y **ADNP**, que desempeñan funciones críticas en el desarrollo neuronal, incluidas la regulación epigenética, la sinaptogénesis, y la señalización neuronal. La incorporación de la base de datos **SFARI Gene** permitió reforzar la confianza en la selección de estos genes, asegurando que estuvieran respaldados por una evidencia científica robusta y consistente (Abrahams & Geschwind, 2013; Sanders et al., 2015).

Estos genes muestran asociaciones claras con síntomas clave del TEA, como dificultades en la socialización, el lenguaje, la comprensión, y la conducta. Gracias a tecnologías avanzadas de secuenciación, se logró diferenciar entre variantes genéticas heredadas y mutaciones de novo, subrayando la complejidad y diversidad genética del TEA. Además, los modelos de riesgo poligénico han resaltado la importancia de las variantes genéticas comunes, que contribuyen al riesgo total cuando se combinan, lo que ha sentado las bases para enfoques diagnósticos más específicos y personalizados (Satterstrom et al., 2020).

6.2 Implicaciones para el diagnóstico clínico del TEA

Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son significativas. La integración de información genética en los protocolos diagnósticos actuales podría mejorar la precisión y permitir un diagnóstico más temprano. Actualmente, el diagnóstico se basa en criterios conductuales establecidos por el DSM-5, lo cual puede ser subjetivo y variable. Sin embargo, al incorporar datos genéticos, los profesionales podrían identificar a los niños en riesgo antes de que los síntomas se manifiesten completamente, lo que facilitaría intervenciones más tempranas y posiblemente más efectivas (Geschwind & State, 2015; Vorstman et al., 2017).

A pesar de este avance, es importante reconocer que muchas de las variantes genéticas relacionadas con el TEA, como las mutaciones de novo en genes de alta confianza como **CHD8** y **PTEN**, tienen una penetrancia incompleta, lo que implica que no todas las personas con estas mutaciones desarrollan TEA (He et al., 2021). Esta complejidad sugiere que el desarrollo del autismo depende de una interacción multifactorial que incluye factores genéticos, epigenéticos y ambientales.

6.3 Implicaciones para la clasificación y tratamiento

Una de las implicaciones más prometedoras de este estudio es la capacidad de identificar subtipos específicos dentro del espectro autista. La variabilidad en la presentación clínica del TEA ha sido un desafío importante para los médicos y las familias. Sin embargo, comprender las diferentes combinaciones de variantes genéticas y su impacto en el desarrollo neurológico puede permitir una clasificación más precisa y tratamientos mejor orientados. Este enfoque no solo podría mejorar la atención clínica, sino también optimizar los recursos para las familias y los sistemas de salud (Hertz-Picciotto et al., 2018).

Finalmente, sería valioso realizar estudios longitudinales que sigan a individuos con alto riesgo genético de TEA desde la infancia hasta la adultez. Estas investigaciones proporcionarían información crucial sobre cómo la expresión de ciertos genes varía con el tiempo y cómo estas variaciones afectan la progresión y la severidad de los síntomas. Tecnologías emergentes, como la edición genética CRISPR y la organogénesis cerebral, podrían abrir nuevas oportunidades para estudiar las bases moleculares del TEA y explorar posibles tratamientos (Vorstman et al., 2017).

6.4 Conclusión final

En resumen, este estudio destaca la importancia de un enfoque genético multifactorial para comprender el TEA y mejorar el diagnóstico y tratamiento. Los hallazgos subrayan la necesidad de considerar tanto las variantes de alto riesgo como las interacciones gen-ambiente para proporcionar una visión más completa del trastorno. Un enfoque integrativo que combine datos genéticos,

transcriptómicas, metagenómica, metabolómica y epigenéticos para obtener una visión más completa de las bases biológicas del TEA. La alta complejidad del TEA nos debe permitir evaluar que muy probablemente no es suficiente la selección de los genes para establecer diagnósticos y tratamiento personalizados, sino que debemos relacionarlos a otros estudios en la materia.

7. Bibliografía

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Autism Sequencing Consortium. (2020). Genetic risk factors for autism identified through genome-wide analysis. *Nature Genetics*, 52(11), 1031–1041. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0672-2>
- Buxbaum, J. D., & Hof, P. R. (2019). The emerging neuroscience of autism spectrum disorders: Review and perspectives. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(8), 485–502. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0178-0>
- Chaste, P., & Leboyer, M. (2012). Autism risk factors: Genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14(3), 281–292. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/pchaste>
- Courchesne, E., Pramparo, T., Gazestani, V., Lombardo, M. V., Pierce, K., & Lewis, N. E. (2019). The ASD living biology: From cell proliferation to clinical phenotype. *Molecular Psychiatry*, 24(1), 88–107. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0056-z>
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984–994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- De Rubeis, S., & Buxbaum, J. D. (2015). Genetics and genomics of autism spectrum disorder: Embracing complexity. *Human Molecular Genetics*, 24(R1), R24–R31. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv273>
- 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00044-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00044-7)
- Guo, H., & Zhao, S. (2019). Advances in understanding the genetic mechanisms of autism spectrum disorder. *Chinese Medical Journal*, 132(14), 1712–1721. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000343>
- Healthline. (2021). *Understanding the Role of CHD8, SCN2A, and ADNP in Autism*. Retrieved from <https://www.healthline.com/health/autism-genetics>
- Hyman, S. L., Levy, S. E., & Myers, S. M. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
- Krishnan, A., & Zahir, F. R. (2019). The role of epigenetics in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Genetics & Development*, 56, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2019.06.001>
- Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508–520. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31129-2)
- National Institute of Mental Health. (2020). *Autism Spectrum Disorder: Genetics and Risk Factors*. Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/autism-spectrum-disorder>

- O’Roak, B. J., Vives, L., Girirajan, S., Karakoc, E., Krumm, N., Coe, B. P., ... & Eichler, E. E. (2012). Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations. *Nature*, 485(7397), 246–250. <https://doi.org/10.1038/nature10989>
- Persico, A. M., & Napolioni, V. (2013). Autism genetics. *Behavioural Brain Research*, 251, 95–112. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.06.012>
- Rylaarsdam, L., & Guemez-Gamboa, A. (2019). Genetic causes and modifiers of autism spectrum disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 385. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00385>
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C. M., & Reichenberg, A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Schaaf, C. P., & Zoghbi, H. Y. (2011). Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron*, 70(5), 806–808. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.025>
- Simons Foundation Autism Research Initiative. (2021). *Genetic Factors in Autism*. Retrieved from <https://www.sfari.org>
- State, M. W., & Levitt, P. (2011). The conundrums of understanding genetic risks for autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience*, 14(12), 1499–1506. <https://doi.org/10.1038/nn.2924>
- Sullivan, P. F., Daly, M. J., & O’Donovan, M. (2018). Genetic architectures of psychiatric disorders: The emerging picture and its implications. *Nature Reviews Genetics*, 19(8), 537–551. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0021-1>
- Uddin, M., Pellecchia, G., Thiruvahindrapuram, B., Walker, S., Wang, Z., & Marshall, C. R. (2014). Brain-expressed exons under purifying selection are enriched for de novo mutations in autism spectrum disorder. *Nature Genetics*, 46(7), 742–747. <https://doi.org/10.1038/ng.2980>
- Vorstman, J. A. S., Parr, J. R., Moreno-De-Luca, D., Anney, R. J. L., Nummerger, J. I., & Hallmayer, J. F. (2017). Autism genetics: Opportunities and challenges for clinical translation. *Nature Reviews Genetics*, 18(6), 362–376. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.4>
- Weissman, J. R., Bridgemohan, C., & Au, A. (2020). Advances in autism genetic research: Implications for clinical practice. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(6), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.04.001>
- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2013). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 14(6), 409–422.
- de la Torre-Ubieta, L., Won, H., Stein, J. L., & Geschwind, D. H. (2016). Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nature Medicine*, 22(4), 345–361.
- He, X., Sanders, S. J., & Geschwind, D. H. (2021). Targeted sequencing and functional analysis reveal the genetic architecture of autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 24(5), 817–829.
- Hertz-Picciotto, I., Schmidt, R. J., & Krakowiak, P. (2018). Understanding environmental contributions to autism: causal complexity and the capricious role of chance. *Current Opinion in Pediatrics*, 30(2), 239–246.



- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., et al. (2020). Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional pathways in the risk for autism. *Cell*, 180(3), 568-584.
- Sanders, S. J., He, X., Willsey, A. J., et al. (2015). Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*, 87(6), 1215-1233.

22305563_TFM_JohannTelloMeryk.pdf

ORIGINALITY REPORT

1 %

SIMILARITY INDEX

1 %

INTERNET SOURCES

1 %

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

hdl.handle.net

Internet Source

1 %

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%