

Dr. Ángel Díez Cuervo

- Médico especialista en Psiquiatría, Neurología y Médico Puericultor
- Asesor Médico de la Asociación de Psicopedagogía del Autismo y Trastornos Afines (PAUTA)
- Colaborador Científico de la Asociación CEPRI
- Asesor Médico de la Fundación JARES
- Colaborador Científico de APNA-FESPAU
- Miembro Comité Científico de Autismo-España
- Miembro del Comité Profesional de Autism Research Review International (San Diego. EE.UU.)
- Socio de Honor de AETAPI
- Miembro de la European Federation of Neurobiological Societies
- Autor de varios libros: "Actualidades medicas en epilepsia" (Fondo Editorial Labaz). "Epilepsia y Psiquiatría". (Barcelona Expaxs). "Brain electrical activity mapping (BEAM) in autistic children". "Tratamiento farmacológico del trastorno autista". "Autismo y Epilepsia". etc.
- Etc. ...

Conferencia:

Genética y Cerebro: Trastornos Autistas y Síndromes Asociados.

Introducción

El autor es consciente de que el contenido de este trabajo puede resultar excesivamente extenso, y muchas veces complicado, para quienes no están interesados, o al menos demasiado interesados, en el estudio de los progresivos avances actuales de la genética, aplicados a la etiología de toda la patología humana y, concretamente en nuestro caso, al conocimientos de los factores causales del trastorno autista. El autor es también conocedor de que muchos de los datos que se facilitan en esta exposición, necesitan ser confirmados con nuevas investigaciones y que podrán convertirse pronto en historia, perdiendo la validez efímera de la actualidad. A pesar de todo, el propósito real de esta ponencia es animar a quienes estén interesados en este tema, que no pierdan su interés ya que la solución está en los futuros descubrimientos genéticos, aunque estos necesiten todavía mucho tiempo y esfuerzos de miles de investigadores.

Hace tan solo unos meses [\(1\)](#), publicaba que, casi diariamente, se nos informa de que la

investigación genética va a solucionar todos nuestros males y, además, muy pronto. Incluso, se nos sugiere que la especie humana podrá vivir más de 140 años sin enfermedades ni dolor. Sin embargo, conviene precisar que, ciertamente, el conocimiento de los 100.000 genes que componen el genoma humano (y, sobre todo, las proteínas con que se expresan) será un paso extraordinariamente importante para conocer cómo enferma el ser humano y, consecuentemente, cómo tratar cualquier anomalía que presente. No obstante, aunque la genética juega un papel fundamental, no es el único. El ambiente también tiene su importancia. Así, está demostrado que dos gemelos univitelinos, incluso dos seres clónicos, que se supone genéticamente idénticos, no se comportarán de igual forma si crecen en ambientes distintos. Por esta razón, la genética teóricamente puede sugerir que la especie humana está dotada para vivir 140 años o más, pero la misma ciencia no puede garantizarlo, porque la esperanza de vida se encuentra mediatizada por otros factores ambientales (accidentes, dieta, tabaco, alcohol, traumatismos, estrés, el propio desgaste mecánico que supone el vivir...) y, además, el azar, la aleatoriedad.

De acuerdo con las publicaciones, parece lógico esperar que pronto, se desarrollarán terapias génicas con las que podrán ser curadas todas las enfermedades, incluso las anomalías físicas y/o mentales invalidantes y, sobre todo, que estas técnicas serán capaces de evitar su aparición. Este planteamiento debe ser posible, pero también razonable. Existen ejemplos que justifican esta llamada a la prudencia. Hace unos 10 años, se descubrió un gen que se suponía causante de la enfermedad de Alzheimer y, en la actualidad, se han descrito más de veinte lugares distintos del genoma en diferentes cromosomas, cuyas mutaciones se relacionan con esa enfermedad.

Algunos trastornos más cercanos a nuestros propósitos (X-frágil, Rett, autismo, Down, etc.) en los que se ha descrito alteraciones genéticas concretas, necesitan todavía estudios más precisos porque, las funciones mentales y las conductas complejas no dependen de un solo gen sino de un conjunto de genes interdependientes, distribuidos en distintos puntos del genoma, además de la interacción con los factores ambientales. Esta complejidad multigenética e interactuante es lo que dificultará y dilatará aún más el hallazgo de una terapia génica específica, que ya se admite para pasadas varias décadas, si es que se llega a alcanzar plenamente.

Antes de continuar con el contenido principal de la exposición, creo que es necesario exponer algunas cuestiones previas aclaratorias, aunque para algunos sean suficientemente conocidas.

El genoma es el conjunto de todos los genes portados por una célula y es el depositario de todas las instrucciones que se requieren para formar un organismo. Todas las células del organismo humano, excepto los hematíes, posee el genoma completo, compuesto de ácido desoxirribonucleico (ADN), en donde está codificada la información genética. Los cromosomas se encuentran situados en el interior del núcleo de la célula, y están compuestos de ADN y proteínas. La cadena de ADN se compone de unidades (nucleótidos), formadas cada una de ellas por una molécula de azúcar (desoxirribosa), una molécula de fosfato y una base nitrogenada (adenina [A], guanina [G], citosina [C] o timina [T]) que se repiten miles de millones de veces a lo largo del genoma completo. La secuencia del ADN (el orden o lineal de estas bases) no se debe a la casualidad, sino que está determinada estrictamente, y siempre se aparean de igual manera, uniéndose ambas cadenas de ADN por enlaces de hidrógeno que aparean a la guanina de una cadena con la citosina [G-C] de la otra cadena y la adenina con la timina [A-T]. Estas uniones constituyen los pares de bases (pb) y su colocación exacta es la que proporciona las instrucciones genéticas precisas para que se cree un organismo concreto con sus características peculiares. Se puede decir que el cambios en las letras producirán

enfermedades y que, incluso, según estén dispuestas las letras, el organismo resultante puede ser, por ejemplo, una levadura o un ratón.



El genoma humano se compone de unos 3.000 millones de pares de bases. Toda esta inmensa molécula está enrollada y comprimida en el interior del núcleo de cada una de las células, en los cromosomas (23 heredados del padre y 23 de la madre) y, durante la división celular, el genoma humano se duplica exactamente, de tal manera que cada célula hija recibe la misma dotación de ADN. Cualquier error va a proporcionar las correspondientes alteraciones al organismo que las sufre y/o a su descendencia.

Un gen es la secuencia específica de las bases de nucleótidos y los genes llevan la información para producir proteínas, necesarias para vivir. Su función, por lo tanto, es sintetizar proteínas (formadas por una media de 1.000 aminoácidos), que son las responsables de la estructura de las células y tejidos, además de producir enzimas, que se encargan de las reacciones bioquímicas que tienen lugar en el organismo, por lo que un cambio (mutación) en un solo par de bases de la molécula de ADN originará un aminoácido diferente y, consecuentemente, la síntesis de una proteína anormal, lo que dará lugar a una alteración, reducción o pérdida completa de su actividad biológica, y/o a anomalías enzimáticas, que es lo que probablemente sucede en muchos errores innatos del metabolismo.

El genoma humano, aunque no hay acuerdo, se estima que está constituido por unos 100.000 genes. Cada uno de ellos posee varios miles de bases, variando sensiblemente su longitud. Se cree que menos del 10% de los genes del genoma humano codifica proteínas y enzimas específicas, existiendo otros genes encargados del control y regulación de la actividad de aquellos. Se ha estimado que más del 90% del ADN no codifica proteínas, el denominado ADN basura, sin que se conozca su función, habiéndose sugerido que, posiblemente, sólo unos 300 genes gobiernan las funciones básicas de la vida. Hace falta saber qué gen produce cada proteína y con qué otros genes se relaciona para fabricar las proteínas que regulan las funciones del cuerpo. Por eso, aún se desconoce lo más importante: la función de cada uno de los genes, averiguar qué es lo

que hace cada proteína producida por ellos, qué es lo que les hace estar activos o no, cuáles son las interacciones entre ellos, qué es lo que influye en esas interacciones... Es decir, lo realmente útil, y es posible que conocerlo puede llevar varias décadas de trabajo de muchos expertos de múltiples especialidades. Cuando se conozcan todos los genes que se activan en una patología determinada y las proteínas que estos genes expresan será posible diseñar moléculas capaces de bloquear la acción de estas proteínas perniciosas. Llevará más tiempo de lo que se cree.

Se han buscado muchos ejemplos ingeniosos para intentar explicar el significado real de los descubrimientos actuales sobre el genoma. Así, se ha comparado a la lista de genes con una enorme cantidad de fotogramas, que sólo convenientemente secuenciados, ordenados, ofrecen una información determinada, que se traduce en una película cinematográfica. Otro ejemplo, es suponer que tenemos 3.000 millones de letras (cantidad equivalente al número de pares de bases) con las cuales podemos componer palabras (genes), luego ordenarlas para escribir un texto, y después hay que saber lo que significan, conocer el idioma para comprender lo que quieren decir esas palabras una vez ordenadas.

Alteraciones en la secuencia de las letras de los genes producen cambios en la estructura de los organismos y determinan la causa de las enfermedades. Se ha afirmado que en los genes (unidad básica física y funcional de la herencia) está determinada la individualidad de cada ser humano y cada ser humano puede ser definido en términos de secuencia de bases de sus genes o de su molécula de ADN, llegando a afirmarse que el ser humano está determinado a ser lo que tiene que ser por causa del programa fijado en sus genes.

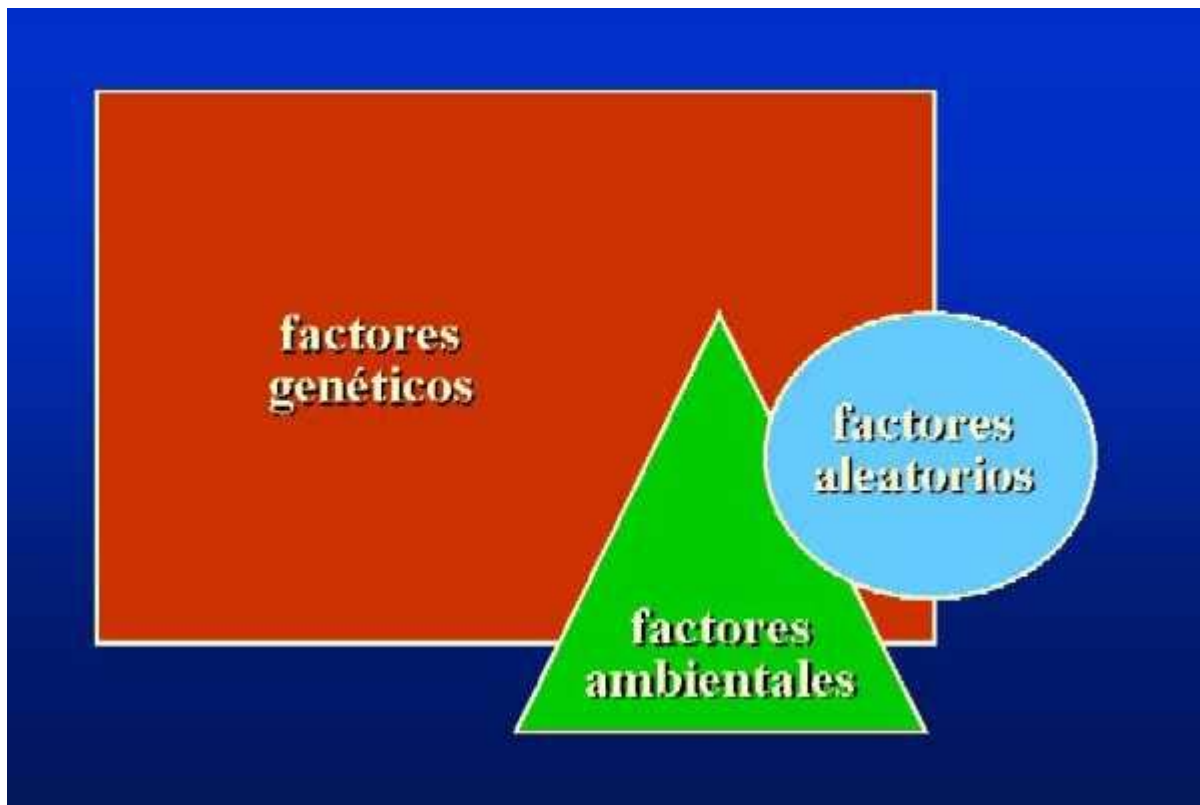
Sin embargo, no parece que todo sea tan sencillo. El genoma humano no es un epitafio. La diferencia del genoma de una persona con otra es menor del 0,02%, lo que indica que los factores ambientales son muy importantes, y que no todo está resuelto con conocer el genoma. Los genes sólo se ponen a funcionar en determinadas condiciones ambientales. Esto hace, por ejemplo, que, aunque tengamos una dosis completa de los genes en todas las células, la insulina se produzca sólo en las células del páncreas y no en las de la piel. ¿Se expresará igual el gen del cáncer de colon; es decir, tendrá necesariamente que padecer cáncer, si el individuo come fibra, tiene una dieta adecuada, evita el sedentarismo, no sufre estreñimiento, etc.?)

Es cierto que es muy importante la secuenciación de los 100.000 genes y relacionarlos con los fenotipos correspondientes, pero es un error aceptar que únicamente el mapa genético permitirá solucionar todas las enfermedades, ya que eso sólo no facilitará la información suficiente para diagnosticar o predecir el origen de una enfermedad poligénica (causada por la interacción de varios genes) o de una conducta compleja. La aparición de la mayoría de las enfermedades, a excepción de las monogénicas, aunque también esto se pone en duda actualmente, no es cuestión sólo del genoma, sino que está codificada en un grupo de factores mucho más complejo compuesto por genes, interacciones entre los productos génicos e influencias ambientales (tanto internas como externas), de tal manera que bastará una sutil modificación de cualquiera de esos factores para que puedan surgir resultados inesperados.



Nadie pone en duda la extraordinaria importancia del conocimiento del genoma (al que se ha llegado a llamar *El libro de la vida*), pero se ha asegurado que tener la secuencia de un genoma "es algo maravilloso, pero es sólo el principio". No se debe olvidar que la vida no es sólo un ADN, una secuencia de bases químicas. Cada gen se encarga de que se produzca una proteína, y todas ellas interactúan con el medio que le rodea. Por ello, lo que realmente interesa a la investigación genética es conocer los genes, en qué momentos se expresan y en cuáles no, cómo se relacionan entre sí, las proteínas que constituyen cada uno de los tejidos, cuáles son las señales de intercomunicación entre las vías metabólicas, las células y los tejidos, y cómo se relaciona todo esto con el ambiente, intercambiando información para la constitución y expresión del fenotipo final, que, a largo plazo, será impredecible en sus características individuales, porque ni aún después de haber recolectado todos los datos podremos conseguir que el proceder caótico, inherente a todos los sistemas complejos, desaparezca. Un gen, por sí solo, puede ser indicativo de mucho (dar información sobre el origen de una enfermedad, la susceptibilidad de padecerla, características físicas, etc), pero puede ser también indicativo de nada (el gen y la suma de ellos, el genoma, es un libro con instrucciones que no siempre se ejecutan). Para que se ejecuten los órdenes, el gen debe activarse y surgir una proteína de la que depende un proceso biológico determinado. Pero la proteína en sí carece de valor en términos absolutos. Para que sea funcional o activa precisa de determinados compuestos en puntos muy específicos de su estructura, proceso que ocurre en el interior de cada célula. Sólo así la proteína es capaz de activar la maquinaria celular y poner en marcha los complejos procesos bioquímicos que se dan en todo organismo.

Esa larga secuencia de procesos es lo que explica que tras un gen aparentemente sano pueda surgir una enfermedad, por lo que un genoma sano no excluye la aparición de enfermedades, porque la clave está en las proteínas y en los mecanismos que las transforman en activas. La activación de una proteína puede ser errónea si falta una o varias moléculas en su estructura o si la que se añade es equivocada. Este último proceso es el más común, sobre todo cuando el organismo está expuesto a productos contaminantes.



Por lo tanto, cada proteína tiene una función biológica y el conocimiento de esa función nos facilita la información sobre el funcionamiento del organismo y de cómo determinados factores ambientales (virus, alimentos, tabaco, fármacos...) pueden intervenir en la aparición de una enfermedad. Cualquiera de esos factores puede sustituir o alterar un componente en la estructura de la proteína desencadenando una enfermedad o efectos secundarios adversos si se trata de un medicamento.

A la vista de los conocimientos actuales se puede afirmar que, aunque está documentado que los gemelos univitelinos son genéticamente idénticos, ni siquiera ellos, si crecen en ambientes completamente distintos, se comportarán de forma idéntica. En el desarrollo de un individuo la genética juega un papel fundamental, pero no el único; los factores ambientales también cuentan.

Actualmente, entre los genetistas existe el consenso de que la solución a las patologías humanas se encuentra en otros genomas distintos al humano, y, afortunadamente, la genética molecular ya permite fabricar modelos animales de numerosas enfermedades, observar directamente lo que sucede en los tejidos y, consecuentemente, aprenderemos a reconocerlas. (Con todos los respetos, alguien ya ha dicho "hay que salvar primero a los hombres, luego a los animales"). Las enfermedades genéticas producidas intencionadamente en animales tendrán patologías como las de las enfermedades humanas. Con este propósito la investigación genética se ha focalizado para conocer el genoma de más de 100 especies, cuyo conocimiento proporcione beneficios al ser humano. Así, se ha secuenciado ya, el genoma de la levadura *Sacharomices cerevisiae*, la mosca de la vinagre *Drosophila melanogaster*, el gusano *Caenorhabditis elegans*. Algunos modelos de animales tienen genes relacionados con enfermedades humanas. Quizá el más conocido es el ratón *Mus musculus*. Se usa en todos los laboratorios para estudiar la función de los genes. El genoma de este roedor es parecido en tamaño al humano y ambos tienen una cantidad similar de genes, comparten alrededor del 85%. Sólo se sabrá con exactitud cuando se secuencien ambos organismos por completo. Aunque pueda sorprender que dos genomas tan similares den lugar a dos organismos tan diferentes como el ser humano y el ratón, la diferencia no radica en los genes sino cómo actúan las

proteínas que producen. Y es que el tamaño del genoma no corresponde con la complejidad de los organismos. Por ejemplo, un tipo de lirio, *Lilium longiflorum*, tiene 90.000 millones de pares de bases, mientras que el humano tiene 3.000.

Consecuentemente, puede que pronto sea posible decir a algunas personas que tienen determinadas predisposiciones genéticas a una enfermedad específica y facilitarles la manera de cómo adaptar mejor sus estilos de vida de acuerdo con ello. Sin embargo, el avance científico también conlleva algunos riesgos, entre ellos el que las personas con enfermedades genéticas e, incluso, las simples portadoras puedan ser estigmatizadas socialmente con dificultades graves para conseguir un trabajo, mantener relaciones afectivas, contratar seguros médicos y/o de vida, etc., teniendo en cuenta que, en sí mismas, no conllevan ningún efecto patológico sobre su salud personal. Otra cosa serán las posibles consecuencias para su descendencia. Incluso se está discutiendo si se debe informar a las personas portadoras sobre sus genes patológicos que puede desarrollar una enfermedad, pero que también es posible que no se manifiesta nunca. Precisamente, por sus implicaciones

Para concluir esta breve introducción, se puede indicar que: 1) conocer los las variaciones del ADN entre los individuos y sus efectos contribuirán a encontrar nuevas y revolucionarias formas de diagnosticar y tratar las enfermedades, y, algún día, a prevenirlas, por ello el conocimiento del genoma humano va a revolucionar necesaria y afortunadamente la práctica de la medicina y la investigación biológica, 2) la investigación genética es una carrera imparable y beneficiosa, y 3) la terapia génica es la más fascinante y prometedora técnica del futuro cuyas aplicaciones se incrementarán, sin que teóricamente se le pueda poner límites. El temor más grave puede ser el que, lamentablemente, sólo los que tengan poder económico podrán beneficiarse de las mejoras que en este campo ofrezca la ciencia, y podrán garantizarse no tener problemas de corazón, ni asma, sida, enfermedades mentales, trastornos neurológicos... Aunque se asegura que el acceso al mapa del genoma humano será libre y que no se podrá patentar, existen ya alrededor de 2.000 patentes de secuencias de genes humanos, que son las que actualmente tienen utilidad y pueden dar beneficios.

Este planteamiento no es ni equivocado ni exagerado. Hace tan sólo unos pocos días, se podía leer en la prensa titulares con ofertas como "Vd. puede diseñar sus propios hijos", "Matrimonios de USA sin hijos ofrecen hasta 100.000 dólares a mujeres estudiantes de Universidades por sus óvulos, para lograr bebés perfectos"... y un cirujano plástico de San Diego comentaba que la gente ya está planteando en las consultas cuestiones genéticas relacionadas incluso con la estética. Y hacía referencia a una mujer que le preguntó por los genes "mejicanos". Él, un tanto sorprendido, le solicitó a la señora la razón de la pregunta: "¿Me lo pregunta Vd. por el acento?" Y ella le aclaró que no era ese su interés, que lo que quería era tener una piel bronceada, morena, pero que temía tomar el sol, porque ya le habían extirpado unos tumores de la piel.

GENÉTICA Y CEREBRO

Para comenzar a entender la complejidad de la formación y funcionamiento adecuado del cerebro, adelantemos que *algo* que a las 10 semanas de gestación pesa 1,20 gramos, tras un período extraordinario, único, distinto y específico de nuestra especie, en el momento de nacer no sólo llegará a pesar alrededor de unos 450 gramos, sino que debe ser capaz de ensamblar todas sus partes en un funcionamiento global que haga posible el procesamiento cognitivo, mediante un sistema coordinado con aproximadamente 10^{14} conexiones, consecuencia de la filogenia y la ontogenia (es decir, reflejando tanto la experiencia individual como la evolutiva).

El cerebro humano adulto es la máquina más compleja del Universo. Su composición resulta fascinante. Se calcula que posee unos 100.000 millones de neuronas con unos 1.000 billones de conexiones neuronales, más que todas las estrellas que conocemos. Como ejemplo, una sola neurona de tipo medio puede recibir unas 10.000 conexiones mientras que una neurona del cerebelo hasta 150.000. El cerebro aumenta de peso progresivamente. Si al nacimiento su peso es de, unos 400-450 gramos; a los dos años, llegará a los 950 gramos, y, entre los 12-13 años, alcanzará alrededor de los 1000-1350 gramos, con un pequeño incremento posterior, llegando a los 18 años, a su desarrollo máximo. Este crecimiento se debe al aumento del tamaño de las neuronas y sus conexiones con el alargamiento de los axones y el aumento en el número de dendritas al formarse las sinapsis, además de la mielinización posterior. A partir de los 25-30 años, comienza a descender de tamaño, hasta los 50 años, en que ya se hace evidente su disminución de peso

El cerebro se desarrolla de acuerdo con una sucesión de acontecimientos que se producen en un orden genéticamente determinado. De una manera sencilla, se puede resumir estos pasos de la siguiente manera: 1) en el período embrionario, comienza la formación de la placa neural que, tras su cierre, va a dar lugar al tubo neural, formada por neuronas todavía sin diferenciar, antes de la octava semana de vida intrauterina. Durante la séptima semana, tiene lugar la proliferación y/o multiplicación neuronal en la capa subependimaria de las paredes de los ventrículos laterales (zona germinal), hasta que una vez que células han perdido la capacidad de dividirse, se inicia el período fetal en el que estas células jóvenes comienzan a emigrar de manera radial externa desde la zona germinal para formar la corteza cerebral. La mayoría de las neuronas que formarán la corteza cerebral migran a sus destinos a lo largo de fibras gliales radiales especializadas, cruzando el espesor de los hemisferios hasta superficie pial. Las neuronas migran desde la zona germinal al cortex en un secuencia invertida. Es decir, aquéllas destinadas ala capa cortical profunda (capa VI) migran antes, seguidas por las destinadas a la capa V, capa IV, capa III y capa II. Al parecer, las neuronas destinadas a la capa molecular (capa I) son las primeras que llegan al cortex. Esta fase sucede entre los tres y seis meses de gestación.

Construir un cerebro

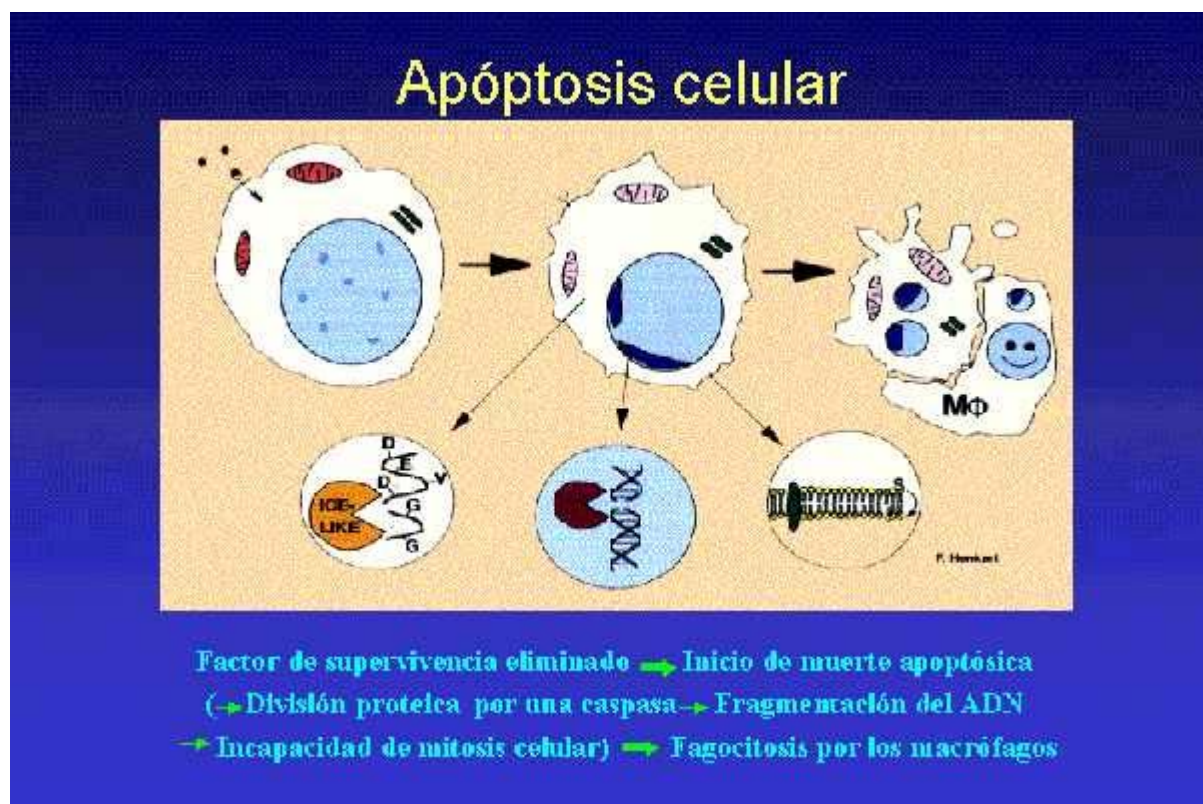
- 30.000 genes se expresan en el cerebro
- en el cerebro adulto normal hay 100.000 millones de neuronas (menos de la mitad de las que nacen)
- 1.000 billones de conexiones neuronales
- 1 neurona del cerebelo recibe 150.000 conexiones
- 1 neurona cerebral de "tipo medio" tiene unas 10.000 sinapsis
- cada célula se genera en un momento concreto, y su lugar en el cerebro está genéticamente predeterminado
- el cerebro: al nacer, pesa unos 400 gr; a los 3 años, 1200 gr. (aumento del tamaño de las neuronas, crecimiento de las prolongaciones, mielinización...) y, a los 18 años, 1400 gr.



los factores ambientales (infecciones, nutrición, farmacos, aprendizaje...) son capaces de alterar el desarrollo cerebral normal en sus "periodos críticos" (tiempo de adquisición de determinadas conductas)



Hasta ahora, cada célula tiene una precisión temporal y una especificidad en el proceso de la migración hasta llegar a su destino final, predeterminado. A partir del período de migración, ya van a intervenir factores ambientales. Alrededor de los seis meses de vida intrauterina, y una vez que se ha fijado su posición definitiva en la corteza cerebral, se inicia la maduración funcional y estructural de las neuronas, la diferenciación neuronal, y el establecimiento de contactos. Para ello, las neuronas se organizan en láminas distintas estableciendo conexiones sinápticas con neuronas cercanas y distantes para comunicarse mediante los neurotransmisores, en un proceso conocido como organización cortical. Ya se conoce la degeneración o mal funcionamiento de algunos de los espacios sinápticos, situados en determinadas regiones cerebrales, es donde se originan determinadas enfermedades. Cualquier suceso que inhiba la migración neuronal o la organización cortical (infecciones, isquemia, radiaciones, tóxicos...) puede causar anomalías corticales. Más adelante, haremos referencia de las más importantes (lisisencefalia, heterotopia, polimicrogiria, esquizencefalia, megalencefalia... Además, desorganizaciones más sutiles de la migración y del desarrollo de las conexiones sinápticas han sido propuestas para trastornos más frecuentes como la dislexia y la psicosis.

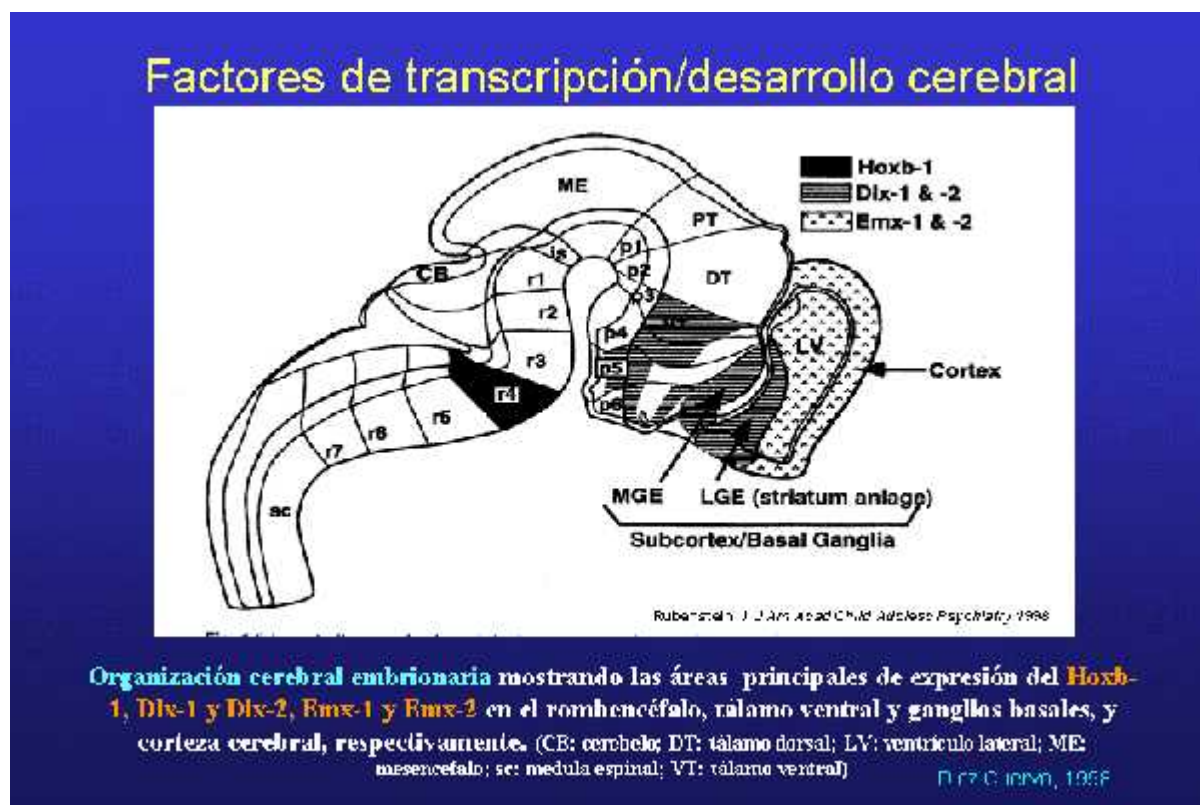


Un hecho curioso del desarrollo del SNC es que más de la mitad de las neuronas y células gliales que nacen están destinadas a morir. La razón es que el crecimiento inicial excesivo de interconexiones y neuronas, hace que el cerebro, antes de los dos años de edad, posea el doble del número que necesita, lo que le hace un órgano superconectado pero disfuncionante. Este exceso inicial de neuronas permite que se lleven a cabo emparejamientos más precisos entre las distintas poblaciones neuronales, incrementando la competitividad para la supervivencia, mediante la utilización de los factores de crecimiento. Sólo sobrevivirán las neuronas que han establecido las conexiones sinápticas apropiadas. La eliminación de este superávit de células e interconexiones se lleva a cabo mediante un método ordenado de suicidio celular, llamado muerte celular programada o apoptosis (2) con la que, además de reducir el número de neuronas, se produce un fenómeno de disminución selectiva del número de sinapsis y prolongaciones. Esta fase del desarrollo cerebral se ha asemejado a la retirada de los andamios innecesarios una vez finalizada la construcción de un edificio. Después de la apoptosis, se conservarán sólo las

conexiones más eficaces y competentes durante todo el crecimiento, dependiendo de los aprendizajes. En el sistema nervioso, el número final de células es la suma de los acontecimientos progresivos del desarrollo, como la neurogénesis, y los sucesos regresivos, como la muerte celular. Durante la apoptosis se activa un número de genes, que incluyen las denominadas caspasas. En relación con este proceso de poda selectiva se han señalado los genes API1 y API2 localizados en el cromosoma 11q22-q23 y el API3 en el cromosoma Xq28.

Se puede decir que la última etapa de la formación del cerebro es la mielinización, que se inicia entre el 4^o- 5^o mes de gestación, será máximo hasta los dos años de edad, continuará durante al menos dos décadas más y, como se supone, puede durar toda la vida. También el proceso de mielinización va a realizarse de acuerdo con un tiempo filogenético determinado. Este proceso tiene lugar en unas 25 áreas distintas, mielinizándose primero las áreas primarias motoras, visuales y auditivas, después las secundarias, las terciarias y, por último, las áreas de asociación. Comprender los mecanismos del desarrollo cortical proporcionan una mejor comprensión de la patogénesis de muchos trastornos psiquiátricos genéticos y adquiridos del desarrollo, incluyendo el autismo, la esquizofrenia y las discapacidades de aprendizaje (3). Debe entenderse que todas estas fases del desarrollo se inician, tienen lugar y terminan sin unos límites exactos en los períodos de tiempo, coincidiendo y solapándose en distintos momentos.

Para conseguir este final, de la dotación global del genoma humano, unos 30.000 genes han intervenido selectivamente en el cerebro (4). Se cree que las proteínas codificadas por estos 30.000 genes se expresan en diferentes períodos del desarrollo. Muchas actúan durante el desarrollo cerebral temprano, otras se expresan únicamente en neuronas maduras cuando los neurotransmisores específicos o sus receptores son necesarios y, por último, otro grupo de genes se expresan continuamente, durante toda la vida, codificando proteínas celulares y estructurales esenciales (5).



Dentro del cerebro tiene lugar una compleja interacción de las proteínas reguladoras para determinar si se expresa y cuánto de una proteína determinada, mediante los

denominados factores de transcripción. Durante la última década, se han identificado los factores de transcripción que se expresan en patrones regionalmente restringidos en el desarrollo cerebral. Frecuentemente, sus patrones de expresión respetan los límites que delimitan las principales subdivisiones cerebrales. Por ejemplo, algunos genes del factor de transcripción se expresan en el cortex cerebral en desarrollo (*Emx-1* y *-2*), mientras que otros se encuentran en los ganglios basales en desarrollo (*Dlx-1* y *-2*) (6).

Los investigadores son capaces ahora de producir ratones a los que les falta la expresión de un gen concreto y estudian los efectos que la falta de este gen puede tener en el crecimiento, desarrollo y supervivencia del animal. Investigaciones semejantes se han aplicado a los genes [homeobox](#), para determinar la contribución que estos genes hacen al desarrollo del cerebro. Diferentes clases de genes homeobox tienden a expresarse en distintas regiones del cerebro y son críticos para el desarrollo de esa región específica. Así, las mutaciones de los genes *Hox* alteran el cerebro posterior (rombencéfalo) y causan la pérdida de muchos de los nervios craneales. Las mutaciones en los genes *Engrailed* alteran el desarrollo del cerebelo y del mesencéfalo, y las mutaciones de los genes *Dlx* afectan a la diferenciación en los ganglios basales, mientras que las mutaciones de los genes *Emx* y *Otx* afectan al cortex cerebral.

Los genes homeobox regulan los procesos que se extienden desde la especificación de la identidad de los regiones cerebrales hasta el crecimiento de estas regiones participando en la diferenciación de los tipos específicos de células y de los cilindroejes. La mutación del *Emx-2* elimina el giro dentado del hipocampo y la mutación del *Emx-1* reduce principalmente el cuerpo calloso. Además, en los humanos, las mutaciones del *Emx-2* producen un tipo de malformación cortical cerebral denominada esquizencefalia. De este modo, estos genes son esenciales para los principales aspectos del desarrollo cerebral y su ausencia o mutación causa anomalías en tipos específicos de células o en el “cableado” dentro del cerebro. Se sospecha que mutaciones o variaciones sutiles en el nivel de actividad de alguno de estos directores que controlan los déficits proteínicos están asociados con los trastornos neuropsiquiátricos que se ven más frecuentemente (6).

Las fases descritas del desarrollo neurobiológico del SNC se encuentran genéticamente programadas, pero no sólo dependen de los genes, habiéndose demostrado que importantes anomalías en la proliferación y la migración neuronales pueden ser secundarias a alteraciones en los genes que afectan el desarrollo cerebral o a los insultos ambientales al cerebro en desarrollo, por ejemplo los efectos de la exposición prenatal al alcohol o los rayos X en el desarrollo mental (7), (o a la combinación de ambos), que serán responsables de las malformaciones corticales, tales como lisencefalia y polimicrogiria (8). Los genes que afectan el patrón de la migración neuronal en el cerebro humano en desarrollo podrían potencialmente producir los tipos de defectos localizados reportados en la esquizofrenia y en la dislexia.

Las anomalías en el proceso sustractivo (apoptosis) también podrían tener consecuencias educativas y psiquiátricas, ya que, si la poda selectiva de axones y sinapsis es lenta e incompleta, el resultado será, como hemos adelantado, un cerebro superconectado de manera difusa pero que puede ser funcionalmente inmaduro en algunos aspectos (9).

Los resultados de las investigaciones sugieren que la pareja actual de factores, genes y ambiente, necesita ser aumentado a un trío compuesto por los genes, los factores ambientales y la aleatoriedad epigenética (10). Al parecer, la aleatoriedad epigenética (en el sentido de azar, contingencias no genéticas) juega un papel evidente en el reordenamiento de los genes entre generaciones, así como en los accidentes de mutación, encuentros casuales y muchos otras contingencias ambientales. Muchas enfermedades,

incluido el autismo infantil, proporcionan una ilustración conveniente. No todos los gemelos monocigóticos autistas tienen un co-gemelo afectado, aunque la concordancia sea elevada. Este resultado apoya que la predisposición genética no es el único factor determinante. Tampoco indica que los factores ambientales tengan que ser necesariamente importantes, sino que sugiere que la discordancia puede ser también una consecuencia de la actuación del azar (aleatoriedad) en el desarrollo cerebral.

Si la influencia de este trío de factores podría parecer complicado, para enredar aún más estos supuestos etiológicos, se plantea un nuevo aspecto en la investigación genética que sugiere que las estimaciones de heredabilidad, que se basan, por lo general, en las correlaciones que implican a gemelos monocigóticos (MZ) versus dicigóticos (DZ), han ignorado una variable potencialmente crucial en la mayoría de la investigación genética, denominada efecto de la placentación (corion: membrana exterior del huevo uterino formada por la porción externa de la alantoides entre el amnios y la membrana vitelina, que se une con esta última para envolver el huevo). Esta variable se ha planteado preguntándose ¿los gemelos MZ compartieron una placenta única (monocoriónica) o han tenido placentas separadas (dicoriónicas)? Al parecer, cuando el cigoto se divide dentro de las 72 horas después de la fertilización, los gemelos MZ son dicoriónicos, pero cuando la división ocurre de los cuatro a los siete días, ellos comparten una sola placenta. Los resultados indican que los gemelos MZ que difieren en el efecto del corion también difieren en el peso de nacimiento, el nivel sanguíneo de colesterol, ciertos rasgos de la personalidad y la función cognitiva en la vida adulta. SE ha determinado que sólo alrededor de los dos tercios de los gemelos MZ son monocoriónicos (11).

El debate sobre la dominancia de los factores genéticos y ambientales en el desarrollo normal o anormal de los niños es una cuestión de viene de lejos en la investigación de la psiquiatría infantil. Basta con revisar la historia de la investigación sobre autismo para advertir la intensidad del debate de naturaleza versus crianza. Cuando en 1943, Leo Kanner describió por primera vez el autismo infantil, sugirió que quizás los síntomas esenciales de estos niños estaban basados en la biología y que su incapacidad para desarrollar vínculos fuertes y duraderos era una característica innata. Sin embargo, también advirtió que muchos de los padres de estos niños tenían rasgos particulares de la personalidad. Esta última observación se interpretó por muchos para sugerir que los habilidades parentales de crianza ("padres y padres frigoríficos") habían sido fundamentales para que los hijos desarrollaran los síntomas autistas. Afortunadamente, durante 1970-80, los estudios sugirieron que los factores genéticos tenían contribuciones importantes en la etiología del síndrome y los padres fueron liberados de su culpabilidad. En la actualidad, ambos factores, junto con la aleatoriedad epigenética descrita, son importantes y es la interrelación entre los dos factores lo que conduce a la alteración del desarrollo normal y a la expresión de los síntomas clínicos (12).

Aunque será motivo del siguiente apartado de esta exposición, es conveniente advertir que uno de los argumentos más sólidos de la contribución de los factores genéticos y ambientales se desprende de los estudios sobre gemelos. La alta tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos comparada con los gemelos dicigóticos apoyan la evidencia de una contribución genética en muchos trastornos de la infancia. Sin embargo, la tasa de concordancia nunca alcanza el 100% por lo que este hallazgo proporciona un argumento poderoso de que los factores ambientales también son etiológicamente importantes.

Se sabe que numerosas conductas se adquieren sólo durante un período limitado de la vida, ni antes ni después, es el denominado período crítico. Hay, pues, un período determinado para todo y los factores ambientales influyen sobre el mecanismo congénito. Por ejemplo, la visión es una función congénita, prevista por el código genético, pero que

sólo puede expresarse cuando el aparato visual es expuesto a la luz durante un período determinado. También puede resultar demostrativo el estudio de los denominados “niños lobos”. Un niño abandonado al nacer, sin los estímulos ambientales a los que un niño normal está expuesto en las primeras semanas de la vida, además de una incapacidad para cualquier conducta social, el niño no puede aprender a hablar y, todavía peor, nunca aprenderá a hablar una vez que se haya sobrepasado el período crítico que, en el caso del lenguaje, se sitúa entre los seis meses y los tres años de edad. Por lo tanto, el programa genético requiere de manera indispensable para desarrollarse la presencia de un factor ambiental durante un período crítico. Determinados estímulos ambientales pueden tener un impacto decisivo sobre el crecimiento cortical y la sinaptogénesis (13).

Está demostrado que si no se establecen determinadas conexiones sinápticas precozmente en el desarrollo, es poco probable que lleguen a establecerse después en la vida. En un experimento reciente, (14) ha demostrado de forma clara que las experiencias tempranas cambian el modo que el cerebro es cableado y que estos cambios se mantienen en la vida adulta. También otro trabajo de investigación (15) explora la extensión de la plasticidad neuroanatómica que ocurre en los cerebros de los ratones reared en ambientes enriquecidos o deprivados. Los cerebros de los animales criados en el ambiente enriquecido, en jaulas especiales que contenían un número de items añadidos, tales como tornos, juguetes y túneles se compararon con los cerebros de crías de camada criadas en condiciones control y se encontró un aumento en el número de neuronas presentes y del volumen global del hipocampo. Otros laboratorios han realizado experimentos semejantes y también han advertido un aumento en la extensión de la arborización dendrítica y en el número de las células gliales de soporte. Sin duda, los sucesos ambientales pueden tener un efecto considerable en cómo se desarrolla y se cablea el cerebro durante los períodos críticos de la maduración.

Para concretar sobre este apartado de la exposición, es interesante advertir que existe un grupo de genes, denominados *Pax*, que se han conservado muy bien durante la evolución y son importantes en el desarrollo de los mamíferos. Estos genes han sido identificados en los genomas de muchas especies, como ratones, pollos, codorniz, etc., y, también, en el hombre (16). Hasta ahora, se han aislado ocho genes *Pax* correspondientes a ratones y nueve humanos (17 - 18). Cada uno de los genes *Pax* humanos actúa de manera individual y se encuentra en un cromosoma diferente. Así, el *Pax-1* está localizado en el 20p11; *Pax-2* en 10q25; *Pax-3* en 2q35; *Pax-4* en 7; *Pax-5* en 9p13; *Pax-6* en 11p13; *Pax-7* en 1p36.2-p36.12; *Pax-8* en 2q12-q14, y *Pax-9* en 14q12-q13 (19). Estos genes *Pax* se expresan durante la embriogénesis especialmente en el sistema nervioso central (SNC), además de en otras partes del cuerpo. Cada uno de ellos actúa sobre unas determinadas regiones y en momentos concretos del desarrollo del SNC, incluso en el cerebro adulto. El momento de su expresión y las regiones sobre las que actúa hace que, inicialmente, tengan escaso interés en relación con el autismo, ya que su alteración proporciona la aparición de alteraciones graves y muy distintas de las encontradas en ese síndrome.

Como se ha indicado anteriormente, el SNC se origina desde la placa neural, de la que se forma después el tubo neural, más adelante la extremidad anterior dilatada se divide en una serie de vesículas que representan el inicio del cerebro anterior, medio y posterior, etc. Estas características morfológicas iniciales del neuroeje, van a estar acompañadas por la expresión específica de los genes del control del desarrollo, que imponen el plan general del SNC y predicen la especialización de las distintas regiones. Posteriormente, dentro de cada región, se genera una gran diversidad de tipos de neuronas, cada una con identidades distintas según su morfología, trayectoria axonal, especificidades sinápticas, neurotransmisores, etc.. La especificación regional correcta y el intrincado orden espacial de los neuronas diferenciadas, esencial para la formación posterior de los circuitos funcionales, va ser de extraordinaria importancia desde los primeros momentos del

desarrollo cerebral (20). En esta actividad van a intervenir los genes Hox o genes homeóticos que se caracterizan por dar lugar a proteínas que tienen una secuencia fuertemente conservada de aproximadamente 60 aminoácidos conocida como dominio homeótico o “caja homeo” (homeobox). Estos genes van a intervenir durante las fases tempranas del desarrollo para formar determinadas regiones, y cuya importancia actual indicaremos más adelante.

Otros genes (Nkx2.2, Emx2, Otxl...), comunes a todos los vertebrados, son reguladores de patrones de expresión en el tubo neural embrionario y su expresión está relacionada con las dimensiones longitudinales y transversas del SNC, actuando en distintas regiones, algunas ya conocidas (prosencefalo, telencefalo, hipotálamo...), pero todavía sin un significado claro y, menos aún, en relación con el autismo (21).

Recientemente, se han conseguido importantes avances en la comprensión de los mecanismos implicados en la regionalización del neuroeje, en particular con respecto a los eventos más tempranos. Estos estudios de expresión y los análisis funcionales de los genes del control del desarrollo en diferentes sistemas de vertebrados han mostrado la existencia de un patrón neuroaxial de fondo que está altamente conservado. El descubrimiento de los mecanismos genéticos y celulares implicados en la elaboración posterior de este patrón de fondo, que produce, por ejemplo, cerebros tan diferentes de los peces y mamíferos, será importante para comprender la regionalización y especificación regional del cerebro (20).

La generación de los distintos tipos de células neuronales en cantidades apropiadas y en las posiciones precisas son la base del ensamblaje de los circuitos neurales que codifican la conducta animal. Todas las funciones neurales, desde las simples respuestas sensoriales y motoras hasta la elaboración de las funciones cognitivas, dependen del ensamblaje de los circuitos neuronales, un proceso que se inicia durante el desarrollo embrionario. A pesar de la complejidad del SNC de los vertebrados, se han hecho avances para determinar los principios que controlan la diversificación y el modelado de las células que lo componen. Una combinación de los pruebas embriológicas, bioquímicas y de genética molecular han comenzado a revelar la identidad y el mecanismo de acción de las moléculas que inducen y modelan el tejido neural y el papel de los factores de transcripción para establecer los destinos neuronales específicos y genéricos.

Muchos de los mecanismos que controlan la identidad de los tipos específicos de células neurales, han sido identificados en gran parte mediante la aplicación de la genética molecular en organismos vertebrados, tales como la *Drosophila* y el *Caenorhabditis elegans*, aunque también en otros. Se sabe que algunos de los comportamientos más sorprendentes dependen de los circuitos que se forman ya durante el desarrollo del cerebro del vertebrado, aunque todavía los datos recogidos en la investigación sobre los modelos animales resultan fragmentarios para su aplicación en el conocimiento del desarrollo neural del SNC en otros vertebrados superiores (22).

Para terminar este apartado, merece la pena describir, aunque sea de una manera sucinta, las distintas anomalías que pueden surgir en el desarrollo cerebral, como consecuencia del citado trío causal: las alteraciones genéticas, los factores ambientales y la aleatoriedad epigenética, y que, en un porcentaje significativo de casos, se documentan en los estudios de neuroimagen en las personas autistas, aunque no puedan considerarse como factores únicos etiológicos del síndrome. Entre estas alteraciones estructurales del cerebro, se encuentra:

1. Lisencefalia (“cerebro liso”) que se refiere a los trastornos de la formación cerebral en los que la superficie de la corteza cerebral parece lisa, por escasez de desarrollo de

circunvoluciones y surcos en la superficie del cerebro. Cuando hay ausencia de circunvoluciones, se denomina agiria. En los sujetos afectados las capas de las células de la corteza cerebral son anormales. Los científicos creen que ello es debido a la interrupción del patrón precoz de migración de las neuronas. Los cerebros de los pacientes con lisencefalia tienen sólo cuatro capas en lugar de las seis de los normales. Estos pacientes son retrasados mentales desde el nacimiento y frecuentemente desarrollan crisis epilépticas, y puede encontrarse en algunos autistas.

En 1993, fue aislado un gen en el cromosoma 17 y fue denominado LIS1, que produce una proteína que se encuentra en los niveles más elevados en el corteza en desarrollo, hallazgo que es consistente con el supuesto papel de la proteína en la migración neuronal (23). Pero como sucede siempre en la investigación, más recientemente se han descrito tres tipos clínicos y hasta seis grados radiológicos de lisencefalia, dependiendo de su intensidad y de determinadas alteraciones que le acompañan, dando lugar a diversas síndromes clínicas, y, consecuentemente, además del gen LIS1 en el cromosoma 17p13.3, se han encontrado un gen en el cromosoma 2p11.2, denominado LIS2 y otro gen LIS-like en el cromosoma 2p11.2 (24).

2. Heterotopia, presencia de células nerviosas de la sustancia gris en la sustancia blanca, secundaria a la interrupción de la migración radial de las neuronas, entre el 4º y el 6º mes de embarazo. Pueden encontrarse aisladas o asociadas con otras anomalías estructurales. En un sentido amplio, todas las anomalías de la migración neuronal son heterotopia, en el sentido de que todas están compuestas de células nerviosas normales en localizaciones anormales; sin embargo, el término heterotopia se reserva para los casos en los que las neuronas ectópicas se localizan en un área del cortex, que no le corresponde.

Es interesante advertir que los instrumentos actuales de neuroimagen, que nos parecen tan sofisticados, en muchas ocasiones resultan insuficientes para poder documentar estas anomalías estructurales cerebrales, muchas veces sutiles, al tratarse, en muchas ocasiones, de un pequeño número de neuronas heterotópicas. Esta dificultad es aún mayor en la investigación del lóbulo frontal por su dispersión en una sustancia blanca tan voluminosa, en los que son necesarios largos trayectos migratorios en un cortex lleno de recovecos. También puede suceder con facilidad y por el mismo motivo en el lóbulo temporal, sobre todo en el polo anterior y en el hipocampo.

El hallazgo de masa de sustancia gris cerca de los ventrículos puede deberse a que la producción de neuronas en la zona ventricular continúa después del período normal de la neurogénesis, después de que ha desaparecido el andamiaje glial radial, lo que imposibilita que las células nuevamente generadas se trasladen al cortex, de tal manera que permanecen en la zona intermedia y forman una placa cortical secundaria dentro de la sustancia blanca (25).

3. Polimicrogiria, anomalía de la migración en la que las neuronas alcanzan el cortex, pero se distribuyen de manera anómala, produciendo la formación de múltiples circunvoluciones pequeñas, como consecuencia de una laminación anormal de las seis capas de la corteza cerebral, generalmente en sólo cuatro capas. Por esta razón sería preferible clasificarla como una displasia cortical debida un trastorno de la organización neuronal. Pueden estar implicadas pequeñas o grandes áreas de los hemisferios, siendo la localización más frecuente alrededor de la cisura de Silvio, aunque puede estar afectados todos los lóbulos cerebrales.

4. Eschicencefalia (esquicencefalia), malformación en la que no existe formación de manto cerebral en una zona más o menos extensa de uno de los dos hemisferios y los ventrículos llegan hasta las meninges. La sustancia gris que se alinea en las hendiduras es displásica,

no muestra laminación cortical normal, y se prolonga en el ventrículo. Puede interpretarse como una variante extrema de la displasia cortical. Como uno de los posibles genes responsables de esta anomalía se ha indicado el HMX2 localizado en el cromosoma 10q25.2-q26.3.

A continuación se indican algunos de los genes relacionados con determinados aspectos del desarrollo cerebral.

Genes / desarrollo cerebral		
<u>GEN</u>	<u>locus</u>	<u>alteración</u>
EMX-1	2p13.3	reducción del cuerpo calloso
EMX-2	10q26.1	ausencia girus dentado del hipocampo
HMX2	10q25.2-q26	esquicencefalia
DLX-1	2q32	ganglios basales (general)
DLX-2	2q32	ganglios basales (bulbo olfatorio)
OTX1	2p13	cortex cerebral
OTX2	14q21-q22	cortex cerebral
LIS1	17p13.3	lisencefalia
HOXB-1	2q31	rombencéfalo
EN1	2q14	mesencéfalo y cerebelo
EN2	7q36	mesencéfalo y cerebelo

GENÉTICA Y AUTISMO

Pasados ya los años en que se manejaban los planteamientos psicogenéticos como responsables etiológicos del autismo, han ido adquiriendo cada vez más consistencia los enfoques causales de tipo neurobiológicos y más concretamente, desde hace poco tiempo, los referidos al ámbito de la genética.

Para estudiar las influencias genéticas sobre cualquier rasgo del comportamiento, incluido el trastorno autista, pueden utilizarse dos enfoques distintos, que pueden reflejarse de la siguiente manera: (**buscar diapositiva**)

1. Comportamiento -----> Cerebro -----> gen
2. Gen -----> cerebro -----> comportamiento

El más utilizado en la investigación genética es el primeros de estos enfoques, e implica definir con precisión el fenotipo en los sujetos relacionados con él y buscar la posible alteración cerebral subyacente y, consiguientemente, la posible alteración genética causal. Es, por ello, que resulta prioritario definir con precisión cuáles son las características específicas del autismo, para evitar que, como ha sucedido muy frecuentemente, la ampliación y/o imprecisión de los límites neuropsicológicos planteados en las investigaciones haya conducido a hallazgos no siempre coincidentes ni concluyentes.

El segundo enfoque implica la identificación de un trastorno genético (o cromosómico) conocido, que proporciona una alteración funcional y/ o estructural cerebral determinada y analizar las secuelas conductuales en los afectados. En la actualidad, comienzan a tener sus frutos las investigaciones que utilizan la combinación de ambos enfoques, al menos en algunos cuadros clínicos concretos, como puede ser la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down, relacionados mediante los hallazgos genéticos en el par 21.

La utilización del primer enfoque en el autismo infantil se basa en estudios genéticos de gemelos y de familias, mientras que segundo enfoque se utiliza la asociación del autismo con trastornos genéticos específicos o con marcadores genéticos relacionados con determinadas anomalías neurobiológicas encontradas en las personas autistas.

Se puede adelantar ya que, aunque existe una evidencia aplastante de la implicación genética, sigue sin aclararse todavía un modo exacto de herencia, aduciéndose, entre otras razones, que sigue sin definirse con precisión cuál es el fenotipo concreto del autismo que debe investigarse, la existencia de modelos complejos de herencia, la importancia de los déficits cognitivos y sociales, las diferencias entre autistas con o sin retraso mental y la gravedad del mismo, la concurrencia o no de crisis epilépticas, las posibles diferencias entre varones y mujeres, etc., que puede significar un modelo de heterogeneidad genética o de herencia multifactorial con umbrales variables, que no pueden definirse sobre la base de los resultados disponibles hasta la fecha (27).

Estudios de gemelos

Uno de los métodos para investigar si en un síndrome existe la posibilidad de una etiología genética es tener en cuenta los patrones de la misma en gemelos, siendo las investigaciones más sólidas las que puedan realizarse en ellos, a pesar de su dificultad por la escasa prevalencia del trastorno y la reducida tasa de aparición de gemelaridad. No obstante, hay cuatro estudios sistemáticos de gemelos hasta la fecha (27 - 32), variando la concordancia entre los gemelos monocigóticos (rango del 0.36 al 0.99) quienes comparten el 100% de sus genes, de la encontrada en los dicigóticos (rango del 0 al 0.24) que comparten únicamente el 50% de sus genes (Tabla 6), teniendo en cuenta que la interpretación de estos distintos resultados está originada por los tamaños de las muestras, criterios diagnósticos, la inclusión o no de gemelos de uno o ambos sexos, etc.

Resulta interesante observar que, cuando unos autores (27) ampliaban el fenotipo conductual incluyendo otros trastornos cognitivos, la tasa de concordancia se elevaba por encima del 80% en los monocigóticos y sólo el 10% en los dicigóticos. Además, en un estudio de seguimiento (33) se muestra que casi todos los gemelos monocigóticos con alteración cognitiva, que no fueron diagnosticados de autistas en el primer estudio, posteriormente mostraban dificultades significativas con la interacción social recíproca, lo que significaba una influencia importante del componente genético en el autismo. También en otro de los estudios (31), al incluir la alteración cognitiva la concordancia en monocigóticos no variaba, mientras que la del grupo dicigótico se elevaba del 0% inicial al 30%.

FACTORES GENÉTICOS / AUTISMO

% de concordancia en gemelos		
Estudio	MZ	DZ
Kallman y Roth, 1956	70.0	17.0
Folstein y Rutter, 1977	36.0	00.0
Ritvo et al., 1985	95.7	23.5

Smalley et al., 1988	64.0	9.0
Steffenburg et al., 1989	89.0	00.0
Bailey et al., 1995	69.0	00.0

Estudios precisos de análisis de datos han concluido que la media de las concordancias debe establecerse entre el 60-70% en los gemelos monocigóticos y el 0% en los dicigóticos. Han surgido críticas a estas conclusiones apoyándose en diversas cuestiones, como el análisis de la influencia genética y ambiental en los estudios de gemelos, sugiriendo que deberían hacerse investigaciones sobre gemelos adoptados, comparando los criados juntos y los que crecieron separados, de tal manera que se pudiera comprobar si la influencia del factor genético sigue siendo la misma con el crecimiento o si, por el contrario, difiere, cobrando mas importancia los factores ambientales. Este planteamiento parece muy riguroso y prácticamente imposible de llevar a cabo, teniendo en cuenta la rareza de que concurren ambas situaciones, motivo por el que no existe este tipo de estudio.

Otro factor exógeno que se ha aducido es que, posiblemente, parte de la elevada concordancia en los gemelos monocigóticos pueda deberse a alteraciones sufridas en el parto, habiendo sido rechazado este planteamiento por considerarse que las complicaciones obstétricas, al igual que sucede en un alto porcentaje de partos distócicos de niños sin autismo, se deben a anomalías consecutivas a alteraciones genéticas de las primeras etapas del desarrollo embrionario

En los estudios de gemelos se ha comprobado que los MZ que no eran concordantes con el autismo, tenían trastornos cognitivos, alteraciones del lenguaje y/o anomalías sociales en un grado muy elevado, pudiendo llegar incluso hasta el 76% respecto del 0% en los DZ [\(32\)](#).

Estudios de familias

Existen muchos factores que animan a realizar estudios sobre las familias de autistas y, en particular, de las familias múltiples, que poseen dos o más hijos afectados, publicándose revisiones cada vez con mayor frecuencia que documentan que el autismo infantil y otras formas de trastornos generalizados del desarrollo (TGD) se presentan en familiares de primer grado de los sujetos autistas. Según un trabajo reciente [\(34\)](#) el riesgo de autismo en hermanos es del 2,2% (1,1-3,3) y el de otras formas de TGD del 3,6% (1,6-5,6) con una media de riesgo para cualquier forma de TGD de alrededor del 5-8%. Si se compara esta frecuencia con la estimada en la población general (4/10.000), el riesgo de que los hermanos de los niños autistas presenten autismo se incrementa en 100-200 veces, respecto de la población general [\(35\)](#). Hay que tener en cuenta que este tipo de conclusiones pueden estar sesgadas ya que no es infrecuente que muchas familias que tienen un primer hijo autista descartan nuevos embarazos. También las expresiones fenotípicas variables o más ligeras del genotipo del autismo ocurren en familiares más frecuentemente que en la población general.

Entre los numerosos estudios sobre familias con incidencia múltiple, una revisión sobre 50 pares de hermanos [\(36\)](#) indica la prevalencia de subtipos de TGD en hermanos de autistas del 78% para autismo, el 6% para Asperger y el 16% para autismo atípico, habiéndose estimado que la heredabilidad del autismo es mayor del 90%, muy superior al encontrado en alcoholismo, esquizofrenia y trastorno bipolar.

La evidencia de los estudios de familias proporcionan la creencia de que los factores genéticos deben de ser especialmente sólidos en las familias con múltiples miembros autistas. En un estudio sobre 44 familias con dos más hijos autistas [\(37\)](#) se describe los

resultados en 37 de las 44 familias (87%) con un total de 117 niños. De ellos, 83 (71%) reunían todos los criterios del trastorno autista, mientras que 26 (22%) no reunían ninguno de los criterios y fueron clasificados como no autistas, y 8 (7%) fueron clasificados como dudosos porque reunían sólo uno o más pero no todos criterios exigidos. Los hermanos autistas no eran significativamente concordantes para la mayoría de las características autistas, el CI y la capacidad verbal. Sin embargo, las concordancias significativas se encontraron para las conductas relacionadas con los rituales y el juego repetitivo, y para las alteraciones sociales en la expresión y la comprensión de las expresiones faciales de la emoción.

Teniendo en cuenta la estimación de que al menos el 2% al 5% de los niños autistas presenta el síndrome de X frágil, también se ha estudiado en 35 familias múltiples la existencia de la fragilidad X, bien por expansión de la repetición del trinucleótido (CCG)_n en el FMR-1 o por una mutación en otra parte del gen (38) valorando en 79 hijos autistas y 31 hermanos no afectados la existencia de X- frágil, sin que se encontraran muestras de repeticiones patológicas en los niños autistas, en los niños control, en sus padres o en sus abuelos. Posteriormente, mediante análisis de ligamento en 32 de estas familias, examinaron la posibilidad de una mutación distinta en otra parte del FMR-1, sin que se encontrara ninguna evidencia de ligamento de ningún marcador para el autismo.

Estudios de marcadores génicos

El gran reto actual de la investigación genética del autismo es poder determinar qué proporción de casos están causados por genes patógenos, si es que existe alguno, y, en el caso de estar presentes, determinar dónde se localizan en el mapa genético, qué cifras patológicas transmiten exactamente y si se puede deducir su presencia desde marcadores clínicos.

Las ratios hombre/mujer, el riesgo de recurrencia en hermanos y el resultado de estudios sobre gemelos en este síndrome indican que los factores genéticos pueden jugar una parte en la etiología del autismo (27 - 30 - 31), además de que el autismo ha sido asociado con graves trastornos monogénicos que, entre otros, incluyen la esclerosis tuberosa (39), la fenilcetonuria (40), neurofibromatosis (41) y el síndrome del X frágil (42).

Basándose en estos conocimientos se han llevado a cabo numerosos estudios. En uno de ellos (43), estudiando el oncogen c-Harvey Ras (Hras), localizado cerca del gen de la TH (tirosina hidroxilasa) en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15), informaron sobre una posible asociación entre la frecuencia del alelo del Hras RFLP y el trastorno autista. En otro posterior (44) los mismos autores estudiaron en 72 niños autistas (45 varones y 27 mujeres) con una edad media de 7 años y 4 meses (rango de 2 a 20 años) sin encontrar diferencia significativa en la frecuencia del alelo para los tres loci estudiados en el cromosoma 11 entre la población autista y la control.

Después, en otro estudio (45) sobre 55 niños autistas (34 varones y 21 mujeres) con una edad media 7 años 4 meses (rango 2-16 años), informaron que, además de una posible asociación entre autismo y un marcador localizado en el final 3' de las secuencias codificadoras del gen HRAS, segundo marcador confirma una posible asociación de los marcadores del gen HRAS con el síndrome autista, lo que indica que la región de ADN del cromosoma 11 posee susceptibilidad para el autismo.

A pesar de los resultados no coincidentes en la investigación sobre el gen HRAS, resulta sorprendente observar el extraordinario interés que proporciona a los investigadores. Un nuevo estudio, en esta ocasión incluyendo otros trastornos psiquiátricos además del autismo, se realizó en 48 autistas de 6 a 25 años (46). Los hallazgos sugieren que el gen

HRAS puede contribuir a las conductas obsesivo-compulsivas y las fobias concurrentes en el autismo más que al síndrome en sí mismo.

Dado que cada vez está más admitido que el trastorno cerebral, en la mayoría de los casos de autismo, es microscópico o funcional, propiciado por anomalías neuroquímicas que alteran o modifican la maduración del SNC en algunas de las últimas etapas de su desarrollo, justifica el interés por estudiar los posibles correlatos neuroquímicos siendo, actualmente, el hallazgo más consistente el que por encima del 25 % de los autistas (47 - 48) presentan un estado hiperserotoninémico y que esta hiperserotoninemia es familiar (49 - 50) sin que todavía haya sido posible aclarar el mecanismo responsable de esta situación.

Ya en 1961, se inicia el primer estudio (51) de niveles de 5-HT en sangre de niños diagnosticados de autismo y de otras formas de retraso mental. Desde entonces, los resultados no siempre han sido coincidentes, existiendo trabajos en los que un alto porcentaje de autistas presentaban niveles considerados normales (52 - 53) frente a los más numerosos que indican lo contrario (54 - 57).

Así mismo, se cuestiona si la medida de los niveles de 5-HT corresponde a los que realmente existen en el SNC, habiéndose encontrado hiperserotoninemia en una amplia variedad de enfermedades sin sintomatología autista en todas ellas, y que ese estado hiperserotoninémico puede variar al tratarse la enfermedad subyacente, sin que esté claro que la disminución del nivel de 5-HT plasmática mejore siempre la conducta autista, discutiéndose si los niveles elevados de la 5-HT se correlacionan más con el grado de retraso mental o si ellos están relacionados sólo con determinadas características conductuales del autismo.

A pesar de la controversia, 1a conclusión más aceptada es que la alteración de la 5-HT puede tener una importancia especial para la producción de los trastornos del desarrollo, incluyendo el autismo, ya que participa especialmente en la neurogénesis de los primeros meses de vida embrionaria, aunque siga sin aclararse si dichos niveles elevados de 5-HT en algunos niños autistas están presentes también en la vida fetal, sospechándose, no obstante, que debe de ser así y que, asociado a factores genéticos, podría explicar las malformaciones corticales que se observan en algunos de estos niños (sobre todo polimicrogiria) por su influencia en la alteración de la migración neuronal.

Los numerosos trabajos sobre el papel de la serotonina en la etiología del autismo infantil, continúan sin confirmarse los mecanismos metabólicos que expliquen con éxito la hiperserotoninemia en el autista, habiéndose encontrado que el funcionamiento de la principal enzima catabólica (MAO) parece ser normal en el autismo infantil (56 - 58).

Existen un grupo de investigadores que propone investigar el ligamento a los [haplotipos](#) específicos HLA, como la etiología causal del autismo. Como las infecciones víricas y las anomalías autoinmunes han sido asociadas con autismo, basándose en las asociaciones entre la deficiencia de C4 (un subgrupo de linfocitos T, células T helper) y los trastornos autoinmunes, dado que el autismo tiene varias características autoinmunes, se estudiaron las frecuencias de alelos nulos (que no producen proteínas) en los loci C4A y C4B en 19 sujetos autistas y los miembros de su familia. Los autistas y sus madres tenían frecuencias fenotípicas aumentadas de manera significativa del alelo nulo C4B (58% tanto en autistas como en sus madres, comparado con el 27% en los sujetos control). Los hermanos de los autistas también tenían una frecuencia aumentada del alelo nulo C4B, pero este incremento no era significativo. Los padres tenían frecuencias normales de este alelo nulo. Todos los miembros de la familia tenían frecuencias normales del alelo nulo C4B, de los alelos C4A y BF y los alelos C2. No obstante, estos hallazgos deben ser interpretados con

precaución porque 11 de las madres, así como cuatro de los hermanos, tres de ellos más jóvenes que los autistas y sin signos de autismo expresaban el alelo nulo C4B. Por lo tanto, es posible que la combinación del alelo nulo C4B, un virus, un elemento autoinmune y/u otros agentes interactúen causando este severo trastorno del desarrollo (59).

Este mismo grupo de investigadores insisten en dado que se sabe que el alelo nulo C4B es parte del haplotipo [B44-SC30-DR4], investigaron la incidencia de éste en 21 niños autistas y sus padres, viendo que el haplotipo estaba aumentado en casi seis veces en los autistas comparados con los sujetos sanos controles. Además, el número total de haplotipos expresados en los cromosomas de los autistas estaba significativamente aumentado en comparación con los expresados en los cromosomas de los sujetos sanos. Concluyen que un gen relacionado con, o incluido en, el complejo principal ampliado de histocompatibilidad puede estar asociado con autismo. La relación patogénica del alelo nulo C4B con el autismo no se conoce, pero una posibilidad de esta relación puede ser debida a la localización del gen C4B dentro del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Quizás, un gen ligado al C4B, más que el mismo C4B, esté relacionado al desarrollo del autismo (60).

Apoyándose en sus resultados anteriores, vuelven a informar sobre la posibilidad de una tercera región hipervariable (HVR-3) de determinados alelos DR**b**1 tiene muy sólida asociación con el autismo. Concluyendo en que sus resultados proporcionan una base razonable del desarrollo de este trastorno basada en una posible anomalía en la función o regulación del sistema inmune que podría asociarse con una deficiencia inmune y/o un mecanismo autoinmune. Estos resultados de las secuencias 1 y 2 de HVR-3 en autismo, y su semejanza con la observada en la artritis reumatoide, apoyan la posibilidad de que un número significativo de casos de autismo son autoinmunes en naturaleza o surgen de un ataque inmune materno contra el tejido fetal. En los trastornos del comportamiento, la diana de su efecto podría ser un antígeno cerebral, como la proteína básica de la mielina y/o las proteínas del neurofilamento, que se conocen están presentes en el autismo. Que estas secuencias HVR-3 den como resultado una artritis reumatoidea en unos sujetos y autismo en otros, puede estar relacionado bien con una influencia modificadora de otro gen, o con el sistema inmune, y/o con un factor ambiental (61).

Recientemente, han sido identificados tres genes asociados con la regulación del crecimiento celular neuronal, muerte celular, conectividad celular y función glial encontrados en el hipocampo, la amígdala, y el cerebelo en cerebros del ratón (62 - 64). Estos genes actúan más específicamente que los genes homeobox que modelan el desarrollo del embrión, pero que se expresan de manera más general que los genes que determinan los componentes de circuitos locales específicos. Por su ámbito de acción, la naturaleza de los efectos y las regiones de actividad, cree (65) que estos tres genes, cuando funcionan anormalmente, pueden contribuir a la base genética de algunos casos de autismo idiopático, dado que los tres genes candidatos que este autor sugiere como posibles mutaciones alélicas en el autismo se cree que regulan el neurodesarrollo en el cerebelo y las estructuras límbicas del hipocampo y amígdala. Estos tres genes proporcionan un mecanismo específico para explicar la cronología paralela del desarrollo neural anormal del cerebelo, el hipocampo y la amígdala, y la aparición de anomalías del neurodesarrollo en las estructuras cerebelosas y del sistema límbico en el autismo.

En un estudio de asociación (66) en autismo infantil, se han valorado dos marcadores del homeogen EN2 implicado en el desarrollo del cerebelo en una población de 100 niños autistas y otros controles normales. Como es conocido, en la fisiopatología del autismo se ha implicado a casi la totalidad de las distintas áreas cerebrales, en particular las conexiones del tallo cerebral, cerebelo, sistema límbico, áreas corticales de asociación, lóbulos frontales, hipoplasia de los lóbulos VI y VII del vermis cerebeloso, etc. (67).

Los genes homeobox humanos EN-1 y EN-2 están localizados en el cromosoma 7 (q36-qter) y en el cromosoma 2 (q13-q21), respectivamente (68 - 69). En este estudio de asociación los autores concluyen que el poliformismo en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del gen EN-2, que se le considera implicado en los aspectos del desarrollo cerebral, está relacionado con la fisiopatología del autismo, aunque, como casi siempre, son necesarias más investigaciones.

Otro aspecto en la etiología genética del autismo se refiere a las diversas alteraciones encontradas en el cromosoma 15q11-13. En una carta al editor, (70), el autor se refiere a un trabajo (71) en el que se informa que observaron un cromosoma extra marcador en el sujeto afectado en una pareja discordante de gemelos DZ para el autismo. El marcador tenía satélites en el extremo del brazo largo y corto, de acuerdo con autores, era un origen desconocido. Sin embargo, para ese autor es bien conocido el trastorno autista en retrasados mentales con un cromosoma extra bisatelizado, habiéndose demostrado que estos marcadores representan cromosomas iso-dicéntricos (15)(pter-q13); por ello, sus pacientes afectados tienen tetrasomía parcial del segmento (15)(pter-q13).

Existen muchos estudios sobre esta anomalía cromosómica en relación con el autismo (72 - 74). Un nuevo estudio sobre la misma alteración cromosómica (75) asegura que no parece que sea una asociación casual y que esta área del cromosoma 15 puede ser un locus útil para futuros estudios de ligamento en autismo, apoyado por la posible importancia de esta región en síndromes con retraso mental y alteraciones del comportamiento de acuerdo con las investigaciones sobre el síndrome de Prader-Willi (SPW) y el síndrome de Angelman (SA). Se ha demostrado que estos dos síndromes con retraso mental fenotípicamente distintos muestran una implicación de deleciones e impregnación del cromosoma 15 en el q11-13. En el SPW esta delección es transmitida por vía paterna, mientras que en las personas con SA es transmitida vía materna.

En esta misma región pueden observarse deleciones, duplicaciones parciales, mosaicismo (no todas las células contienen la duplicación anormal), trisomía parcial (tres copias de esa región), tetrasomía parcial (cuatro copias), etc., y es probable que la intensidad de la alteración cromosómica sea el factor principal que determina la gravedad clínica del trastorno (76).

Un extenso trabajo (77) dirigido a explorar varios marcadores en la región 15q11-13, mediante el mediante el desequilibrio del ligamento, se ha llevado a cabo en 140 familias, compuestas predominantemente por un hijo autista y ambos padres. Se identificaron dos niños con duplicaciones intersticiales del cromosoma 15 y fueron excluidos del análisis de desequilibrio de ligamento. La utilización del test de desequilibrio de transmisión multialélica (MTDT), de nueve loci en 15q11-13, reveló desequilibrio del ligamento entre el trastorno autista y un marcador en el gen de la subunidad del receptor del ácido aminobutírico, el GABRB3 155CA-2. No se encontró ninguna evidencia de efectos de procedencia del padre en el desequilibrio de la transmisión. Tampoco mostraron evidencia estadísticamente significativa de desequilibrio de ligamento ninguno de los otros marcadores en la región. Se sugiere la conveniencia de realizar más investigaciones relacionadas con el GABRB3 o con genes adyacentes en el trastorno autista.

Los diferencias de sexo en el autismo han sido descritas tanto en estudios de familias múltiples como de un solo hijo y el mayor número de varones que de mujeres de 3 ó 4 a 1, sugiere la posibilidad de un modo de transmisión ligado al sexo considerando 1) el autismo es debido a la transmisión de un gen ligado al cromosoma X, 2) el autismo es debido a la transmisión de un gen autosómico en que hay una penetrancia reducida en las mujeres, 3) el autismo es un trastorno genéticamente heterogéneo y puede tener lugar tanto la transmisión autosómica como la ligada al sexo, o 4) el autismo es una enfermedad

poligénica. Una característica clave de la conexión con el cromosoma X es que todos los hijos de los varones afectados no están afectados: No hay, por lo tanto, transmisión de varón a varón.

En un estudio (78) realizado sobre 77 familias múltiples para el autismo, que tenían un total de 221 niños, de ellos, 153 (69.2%) varones y 68 (30.8%) mujeres. De los 221 niños, 168 niños eran autistas (126 varones, 75.0%; y 42 mujeres, 25.0%) y no estaban afectados 53 (27 varones y 26 mujeres). De las 77 familias, 11 tenían un sobrino o un hijastro afectados. De los 52 sujetos diagnosticados en estas 11 familias, 26 eran autistas (23 varones y tres mujeres). Utilizando estas familias, es posible trazar el medio de transmisión genética y observar si puede defenderse la hipótesis de la conexión con el cromosoma X.

En seis de las 11 familias se observó transmisión varón-a-varón y, por lo tanto, se eliminó la conexión con el X como la base genética de su autismo. Los resultados de las otras cinco familias son compatibles con un modo de transmisión autosómico o ligado al X. En estas cinco familias, tres de los varones no estaban afectados, 10 estaban afectados. y cuatro se encontraban sin poder determinar. La proporción de varones afectados que se espera de una conexión con el X o de un modo de transmisión autosómica dominante es el 50%. La proporción observada es mayor que ésta, pero el tamaño de la muestra es demasiado pequeña para que esta diferencia sea estadísticamente significativa. El análisis de pedigrís de sobrino e hijastros afectados permite el rechazo de una hipótesis de ligamento al X cuando se observa la transmisión de varón a varón.

El aspecto clave es que el autismo, a pesar de la predominancia en los varones, no puede ser exclusivamente un trastorno ligado al X; sino que debe de haber un modo de transmisión autosómica en al menos algunas familias. Por ello, debemos considerar las hipótesis alternativas de que el autismo es completamente autosómico o genéticamente heterogéneo, implicando al menos un locus autosómico con expresión específica de género, así como un locus en el cromosoma X.

El aspecto clave que surge es que no puede ser un trastorno ligado exclusivamente al X; debe haber un modo de transmisión autosómico en algunas familias. Por lo tanto, debemos considerar la hipótesis alternativa de que el A o es enteramente autosómico o es genéticamente heterogéneo, implicando al menos un locus autosómico con expresión específica de género, así como un posible locus en el cromosoma X.

La exploración diagnóstica del ADN puede ser directa o indirecta. La valoración indirecta (generalmente conocida como análisis de [ligamento](#) del ADN) se utiliza cuando el gen específico no es conocido, pero su localización en el mapa ha sido reducida a una región muy pequeña en un cromosoma específico o cuando el gen candidato es conocido, pero no se han identificado mutaciones frecuentes. Este enfoque es el más adecuado cuando el fenotipo y el análisis de pedigrí sugieren la segregación de un trastorno monogénico. Como el nombre implica, el análisis de ligamento utiliza una serie de marcadores conocidos de ADN que flanquean la región del gen candidato para rastrear la segregación del gen candidato en las familias; es decir, los marcadores de ADN están "ligados" al alelo o cromosoma de la enfermedad

Los científicos están convencidos de que los genes juegan un papel decisivo en la etiología del autismo, pero los estudios actuales, realizados cada vez con mayor número de sujetos y con la colaboración amplios grupos de investigación, nos indican que todavía estamos lejos de saber que gen/es son los responsables del trastorno. Recientemente, varios grupos de investigación han realizado estudios de exploración del genoma mediante el análisis de ligamento en los que se examinan marcadores aleatorios de ADN con la intención de identificar las áreas en donde pueden encontrarse el gen o los genes de

susceptibilidad del autismo. Este tipo de investigación admite que el autismo es un trastorno que puede estar influenciado por varios genes que interactúan entre sí, y el análisis de ligamento puede ser capaz de advertir el efecto de cada uno de los genes.

Recientemente, ha sido publicada (79) una exploración genómica de todo el genoma (estudio IMGSAC), utilizando 316 marcadores microsatélites en 39 familias múltiples. Los hallazgos iniciales positivos fueron continuados en 60 familias más. No se obtuvieron hallazgos estadísticamente significativos, encontrándose el hallazgo más positivo en el cromosoma 7q, y siendo el hallazgo siguiente más positivo cerca del telómero del cromosoma 16p.

Hasta la fecha, el más extenso de estos estudios por análisis de ligamento (80) se ha realizado, en una primera etapa, sobre 90 familias múltiples con 97 pares de hermanos autistas, y en una segunda etapa del estudio, en 49 familias más con 50 pares de hermanos, utilizaron siempre hijos no-autistas como controles. Del total de las 139 familias, 133 tenían dos afectados; cuatro tenían tres, y dos tenían cuatro afectados. En este trabajo, se realizaron más de 160.000 genotipos y se llegaron a estudiar un total de 519 marcadores microsatélites, que incluyen 362 de la exploración inicial y otros 157 de la segunda muestra.

Los hallazgos más significativos de esta investigación fueron para el cromosoma proximal 1p (marcador D1S1631) y el siguiente hallazgo en significación fue para el cromosoma 17p, encontrándose significaciones positivas más modestas en regiones identificadas en otras investigaciones genómicas (cromosomas 7q y 13 q). Los resultados para el cromosoma 15q, en la región de Prader-Willi, que, sobre la base de la evidencia citogenética, es una región candidata para un locus de susceptibilidad del autismo, fueron totalmente negativas. Los autores concluyen que, aunque sus resultados son muy negativos, al no haber identificado una región cromosómica con evidencia de ligamento significativa, no excluyen formalmente la posibilidad de que existan uno o unos pocos locus que predisponen a la enfermedad con efecto moderado. De acuerdo con sus resultados, la localización más probable de un locus o varios locus susceptibles para el autismo están en el cromosoma 1p, y, posiblemente, en el cromosoma 17p.

Otras exploraciones genómicas a gran escala con estudios de análisis de ligamento tampoco han conseguido aislar genes que pueden jugar un papel significativo en el desarrollo del autismo. Así, el estudio PARISS, realizado por un consorcio de investigadores franceses estudió a 51 familias encontrando escasa evidencia de ligamento en el 6q y el 7q, pero, una vez más, los resultados no eran estadísticamente significativos. Lo mismo ha sucedido en un estudio realizado en EEUU por investigadores de Tufts, la Universidad de Iowa, Johns Hopkins y Vanderbilt. Este grupo estudió 75 familias y sus hallazgos más positivos implicaban al cromosoma 13q, pero, de nuevo, no tenían significación estadística, informando también de la existencia de una escasa evidencia de ligamento en el cromosoma 7q. (81)

Los resultados más importantes de análisis de ligamento publicados hasta la fecha han sido para localizaciones cromosómicas distintas en cada uno de los estudios, además de que ninguna de estas localizaciones han alcanzado un nivel considerado estadísticamente significativo para este tipo de estudios.

CONCLUSIONES

Los hallazgos no coincidentes ni concluyentes de los estudios relacionados sugieren la posibilidad de que sean varios genes los que actúan de manera independiente para causar autismo y/o TGD, al igual que sucede en el caso de la esclerosis tuberosa en el que dos

genes distintos, uno en el cromosoma 9 y otro en el 16, confieren susceptibilidad para ese trastorno produciendo fenotipos virtualmente idénticos (82). Esa misma heterogeneidad genética podría explicar los TGD de más alto y más bajo funcionamiento e, incluso, los distintos subtipos de TGD, teniendo en cuenta la necesidad de saber si el fenotipo clínicamente definido es un reflejo válido del genotipo subyacente. Un número de estudios han sugerido que el autismo es el fenotipo nuclear de un trastorno más amplio.

El campo de la genética psiquiátrica, y el autismo no puede ser la excepción, ha tenido poco éxito en el intento de encontrar genes específicos mediante análisis de ligamento. Este fracaso se puede explicar por varias razones: 1) en su origen, los trastornos psiquiátricos son poligénicos, contribuyendo cada gen a un porcentaje relativamente pequeño de la varianza; 2) se necesitan un número mínimo de genes, pero un número necesario; 3) los genes son sólo parcialmente específicos para el diagnóstico, compartiendo diferentes diagnósticos grupos similares de genes, y 4) para un trastorno dado, el grupo mínimo de genes no es siempre el mismo (83).

El riesgo moderado de recurrencias en hermanos y la gran diferencia de concordancia entre gemelos MZ versus DZ sugieren que el sujeto debe heredar más de un gen para expresar el fenotipo de autismo, habiéndose señalado (84) que el número probable de genes que subyacen en el autismo sea de dos a cuatro, aunque el intervalo de confianza puede ser más amplio y podría haber alrededor de 10 ó más genes.

El modo de transmisión es complejo más que las que siguen las simples expectativas mendelianas y se explica mejor por la acción de diversos genes (heterogeneidad genética) que interactúan con penetrancia reducida. Hay múltiples maneras que pueden explicar la actuación de varios genes para causar autismo. Bien los dos o cuatro genes sugeridos actúan juntos en todos los casos o bien puede haber otro número mayor de genes que actúan juntos en otras combinaciones diferentes. En este último caso, puede haber una gran variación de familia a familia respecto a los genes que tiene el sujeto afectado. Otra probabilidad sugerida es que se requiera sólo uno o dos genes y que otros genes distintos influyen en la gravedad o la expresión del fenotipo. Esto explicaría que la gravedad del autismo varía de un caso a otro, incluso entre hermanos y otros parientes (al igual que ocurre en la diabetes, el trastorno bipolar, la esquizofrenia...) (35)

Pocos pacientes autistas tienen descendencia, es posible que ninguno, al menos no hay casos registrados de un padre autista que haya tenido un hijo autista (27). Sin embargo, como ya se ha señalado, la alta tasa de concordancia (69%-98%) en gemelos MZ versus DZ y otras razones como que los hermanos y los padres de autistas muestran déficits sociales y/o cognitivos, que podría sugerir la existencia de una forma más frecuente, pero más discreta, de trastorno autista (*trastorno del espectro autista*) y que, al estar ligeramente afectados los padres, ellos mismos constituyen la reserva de donde se transmiten los genes con susceptibilidad para el autismo que, después, por la interacción de otros factores desconocidos pueden dar lugar o no a un trastorno más o menos grave. Lógicamente, a la vista del estado actual de la investigación genética, hay que ser muy prudentes antes de llegar a aceptar este tipo de conclusiones. No obstante, si los criterios para este trastorno más discreto pudiera ser establecido y si pudiera ser realmente diagnosticado, sería posible determinar un modo de transmisión del autismo por análisis de segregación, todavía imposible de realizar.

Las conclusiones expuestas sugieren que el autismo es un trastorno del desarrollo realmente heredable (27 - 30 - 32), por lo que se está de acuerdo (85) en que hay muchas razones para que, en cuanto sea posible, utilizar la exploración del ADN como algo adjunto a la valoración clínica del paciente. Esto podría proporcionar numerosos beneficios (una mejor asistencia con diagnóstico, pronóstico y determinación del estado portador,

información precisa sobre cuestiones relacionadas con el consejo genético, importantes razones psicosociales y, por supuesto, lo más importante, la posibilidad de un tratamiento causal en el futuro.

Por otra parte, los datos sobre déficits cognitivos y sociales en familias de los autistas sugieren que el autismo puede ocurrir por una interacción de factores genéticos parcialmente independientes y responsables de déficits distintos, por lo que es probable que lo que se herede en el autismo es un fenotipo muy amplio, caracterizado por problemas cognitivos específicos que afecten también al lenguaje y a las relaciones sociales, por lo que es necesario que la psicología llegue a precisar, cuanto sea posible, el fenotipo esencial del autismo para poder comprobar si ese fenotipo clínicamente definido es un reflejo válido del genotipo subyacente, bien de tipo mono o poligenético, o consecutivo a la interacción de factores genéticos distintos con otros factores desencadenantes del trastorno.

La conclusión final es que el autismo y los otros TGD son trastornos genéticos, que comparten genes comunes quienes, mediante mecanismos todavía desconocidos, pueden proporcionar susceptibilidad al trastorno esencial y a las variantes menos graves y ser también responsables del funcionamiento más alto y/o más bajo de los niños afectados, y, acaso también, de ciertos trastornos psiquiátricos asociados (34).

AUTISMO Y TRASTORNOS ASOCIADOS

Como se ha insistido anteriormente, el gran reto actual de la investigación genética del autismo es poder determinar qué proporción de casos están causados por genes patógenos, si es que existe alguno, y, en el caso de estar presentes, determinar dónde se localizan en el mapa genético, qué cifras patológicas transmiten exactamente y si se puede deducir su presencia desde marcadores clínicos. Una de las posibilidades para avanzar en estas investigación es el estudio de los denominados fenotipos conductuales.

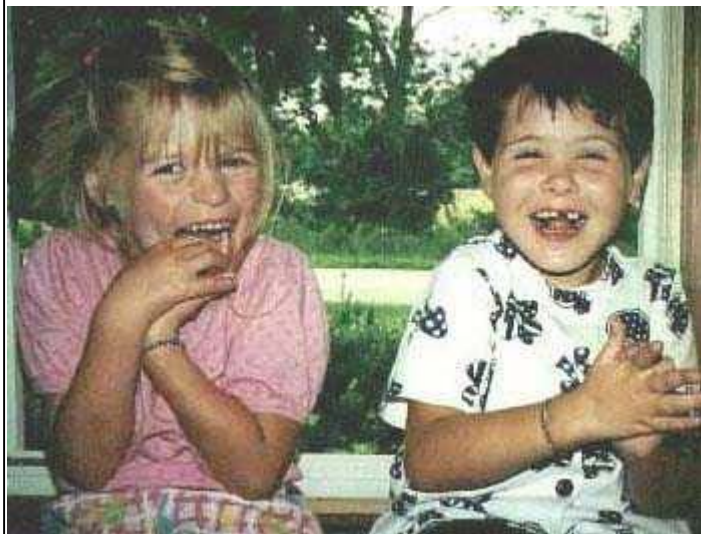
Se entiende por fenotipo conductual (86) un patrón característico de anomalías motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que se asocia de manera constante con un trastorno biológico. En algunos casos, el fenotipo conductual puede constituir un trastorno psiquiátrico; en otros, pueden existir conductas que, por lo general, no son observadas como síntomas de trastornos psiquiátricos.

La investigación actual de los distintos fenotipos conductuales pone de manifiesto la existencia de un grupo de síndromes y enfermedades con características genotípicas y fenotípicas físicas específicas, dismorfológicas, visibles, asociadas a un trastorno biológico que permiten su individualización. Hay que advertir que las características conductuales peculiares de esos fenotipos, en algunos casos, se asocian con las características del fenotipo conductual de la persona autista, que constituyen la *triada* patognomónica necesaria para su diagnóstico (alteración *cualitativa* de la comunicación / lenguaje, socialización / relaciones interpersonales e imaginación / simbolización), aunque también es cierto que se vienen describiendo no siempre con los mismos límites y criterios. Esta situación ha sugerido, por una parte, la posibilidad de la existencia de subgrupos de autismos con etiologías bien determinadas, y, por otra, que, dentro de unos años, el diagnóstico *autismo* pueda ser una etiqueta que acompañe o no al diagnóstico principal de determinadas afecciones infantiles, dependiendo esta filiación de que sus características conductuales aparezcan o no junto al trastorno primario.

El aumento creciente de filiación de estos síndromes es consecuencia de los avances en la investigación neurobiológica (genética, biología molecular, bioquímica...) que permiten, en muchos casos, la posibilidad de documentar la etiología y los mecanismos etiopatogénicos

de las anomalías que subyacen en el trastorno. Sin embargo, para algunos autores, el fenotipo autista es utilizado como etiqueta con criterios demasiado amplios, los denominados “rasgos autistas”, y, consiguientemente, puede dar lugar a un aumento engañoso de síndromes específicos asociados al trastorno autista.

Entre los síndromes particulares más significativos, se citan: síndrome de Angelman, síndrome de Cornelia de Lange, Esclerosis tuberosa, Fenilcetonuria, Hipomelanosis de Ito, Neurofibromatosis, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, síndrome de Sotos, síndrome de West, síndrome de Williams, síndrome del X-frágil. A continuación se describen los de mayor interés [\(87\)](#).



Síndrome de Angelman (síndrome de la “muñeca feliz”): Descrito por Angelman (1965) [\(88\)](#). Incidencia 1:20.000-1:30.000, igual en hombres y mujeres. Transmisión de tipo autosómico dominante. En el 60-75% de los casos, microdelección en la parte proximal del brazo largo del cromosoma 15 (15q11-q13-*GABRAB3*) recibido de la madre. Es evidente desde el nacimiento o en la primera infancia. Se caracteriza por microcefalia, tendencia a boca abierta, protusión de lengua, retraso psicomotor, marcha atáxica, *ataques de risa inmotivados*, ausencia de lenguaje motor (no suelen adquirir más de tres palabras) con mejor lenguaje comprensivo. Dos tercios presentan autismo.



Síndrome de Cornelia de Lange (síndrome de Brachmann-de Lange): Descrito por Brachmann (1916) [\(89\)](#) y tipificado por de Lange (1933) [\(90\)](#). Incidencia: 1:10.000-1:40.000, igual en mujeres y hombres. La mayoría de los casos son esporádicos. Posibilidad de herencia autosómica dominante, con alteración de un gen en el brazo largo del cromosoma 3 (3q26.3). También duplicación del cromosoma 3 (3q26.3-?). Retraso del crecimiento, antebrazos, manos y pies cortos, nariz pequeña y respingona, cejas arqueadas, pestañas rizadas, hipoacusia, miopía, alteraciones cardíacas congénitas, hernia de hiato, estenosis pilórica, criptorquidia. Se han descrito características autistas, irritabilidad, agresividad, conductas autolesivas...

Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville): Este autor denominó a la enfermedad (1880) [\(91\)](#). Prevalencia superior al 1:7000. Enfermedad hereditaria, autosómica dominante, por alteración del cromosoma 9 (9q34-*TSC1*) en un 50% y al cromosoma 16(16p13-*TSC2*) en otro 50% de los casos. Son evidentes lesiones tipo hamartoma en piel, sistema nervioso central, riñones o corazón. Se caracteriza



por epilepsia, retraso mental y adenomas sebáceos La persona con manchas acrómicas, espasmos de flexión e hipsarritmia (síndrome de West) en los primeros meses de vida padece esclerosis tuberosa , con autismo entre el 17-58% de los casos.



Fenilcetonuria (hiperfenilalaninemia, PCU): Fölling la describió por primera vez en 1934 (92 - 93). La incidencia se sitúa en el 1:5000, con gran variabilidad en distintos países. Se hereda de manera autosómica recesiva, y es consecuencia de mutaciones del gen *PAH*, localizado en el cromosoma 12 (12q22-q24.1). Se caracteriza por retraso mental grave, microcrania, hiperactividad, hipertoniá, estereotipias, agresividad, alejamiento, , autolesiones... y concurrencia de autismo. Es una enfermedad que está sometida a detección obligatoria de los recién nacidos, con tomas de muestras de sangre en las primeras 24 horas de vida ("prueba del talón"). En la actualidad, se dispone de tratamiento corrector con la instauración de dieta pobre en fenilalanina, que evita las graves consecuencias del trastorno.



Hipomelanosis de Ito (incontinencia pigmenti achromians): Fue descrita por Ito (1952) (94). Incidencia: 1:1000, superior en las mujeres (2:1). Etiología desconocida. La mayoría de los casos son esporádicos, habiéndose sugerido diferentes mosaicismos en el cromosoma X. Se caracteriza por hipopigmentación de la piel, con bordes irregulares, que se distribuyen por distintas zonas del cuerpo, y suelen estar presentes desde el nacimiento o aparecen durante la lactancia. En el 30% de los casos, la alteración epidérmica incluye manchas de color "café con leche" y nevus angiomasos. Algunos casos pueden presentar nivel mental normal, pero lo más frecuente (90%) es la existencia de retraso mental, con epilepsia, escoliosis, alteraciones oculares, macrocefalia, hipotonía, paladar hendido... En el 18% se asocia con autismo acompañado de trastornos del sueño, conductas autolesivas, hiperactividad...

Neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen): Las neurofibromatosis tienen un carácter hereditario de tipo autosómico dominante, debido a mutaciones del gen *NF1* en el cromosoma 17 (17q11.2). Entre las distintas formas, la que tiene mayor interés, en



relación con el autismo, es la Forma Periférica, descrita por Von Recklinghausen (1882) (95), que representa el 80%. Incidencia: alrededor del 1:3000, igual en mujeres y hombres. Son específicas las manchas “color café con leche” y neurofibromas cutáneos. También talla corta, macrocrania, alteraciones óseas, glioma óptico, pecas en axilas, nódulos de Lisch (hamartomas del iris), retraso mental, crisis epilépticas, conducta disruptiva, alteraciones de la conducta social y de la comunicación..., que han llevado a ser diagnosticados, en algunas ocasiones, como autistas.



Síndrome de Noonan (síndrome de Ullrich-Noonan, fenotipo de Turner): Descrito por Noonan y Ehmke (1963) (96). Incidencia: 1:2000, tanto en varones y mujeres. Herencia autosómica dominante. Entre el 30-75% de los casos se transmite directamente de padres a hijos, siendo esporádicos los restantes. El gen responsable se ha localizado en el cromosoma 12 (12q.22-qter), en la mayoría de los casos vía materna, debido a que los varones suelen presentar criptorquidia e infertilidad. Se caracteriza por retraso mental, cardiopatía congénita, talla corta, deformidades del tórax, , hipotonía, dismorfias faciales, criptorquidia..., conductas inflexibles rutinarias, comportamiento estereotipado y restringido, dificultades en las relaciones sociales con compañeros, etc., por lo que algunos casos son diagnosticados como autistas.

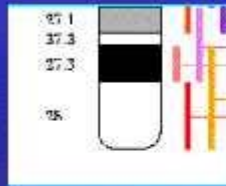


Síndrome de Prader-Willi (síndrome de Prader-Labhart-Willi): Estos tres autores describieron (1956) (97) un cuadro con obesidad, manos y pies pequeños, retraso mental y talla corta. Incidencia: 1:15000, igual en mujeres y hombres. El 70-85% de los casos son esporádicos, por microdelección en el cromosoma 15 (15q11-13-SNRPN) de origen paterno; el resto está causado por disomía uniparental materna del cromosoma 15. Se caracteriza por retraso psicomotor, obesidad, tendencia a la hiperfagia, hipogenitalismo, retraso del crecimiento.... Con el aumento de la edad, aparecen trastornos de conducta, relacionados o no con la tendencia a la ingesta compulsiva de alimentos, comportamientos obsesivos, impulsividad, etc., habiéndose publicado casos diagnosticados de autismo.

Síndrome de Rett: Descrito por Andreas Rett (1966) (98). Incidencia: 1:10000. Sólo lo padecen las mujeres que tienen afectado uno de sus cromosomas X. Cuando es el varón, muere antes o poco después de nacer. Según Amir y col. (octubre de 1999), la etiología son diversas mutaciones del gen *MECP2* ligado al cromosoma X (Xq28). Existe un listado de criterios diagnósticos *necesarios* relacionados con la evolución (desarrollo psicomotor normal hasta los 6 meses, perímetro craneal normal al nacer, desaceleración del crecimiento, pérdida del uso intencional de las manos, disfunción de la comunicación y conducta social, movimientos estereotipados de las manos, estereotipias bucales, trastorno de la marcha, etc., además de otros criterios *de apoyo* (disfunción respiratoria en vigilia, crisis epilépticas en un 50% de los casos; distonía muscular en extremidades inferiores. En la actualidad, se admite la existencia de varias *formas atípicas* (99).

Etiología genética del síndrome de Rett

“Mutaciones en el gen *MECP2* ligado al cromosoma X (Xq28), entre los locus *L1CAM* y *RCP/GCP*, causan el síndrome de Rett.”

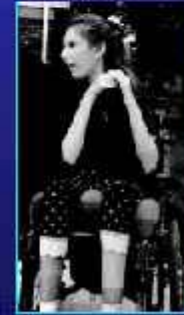


MECP2

(Amir et al. *Nature Genetics* octubre 1999; 23:165-188)



(C. Los Cohen en 1987; C. Lehman y Gilberg, 1985; Gilberg y Colanin, 1992)

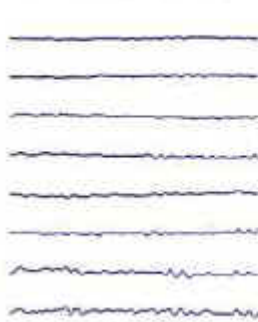


(C. Los Cohen, A. 1999)

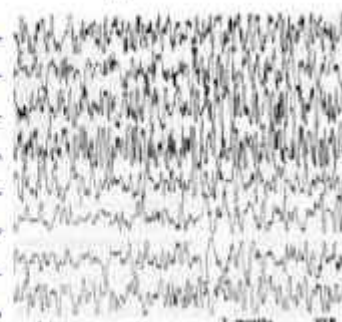


Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral): Descrito por Sotos y col. (1964) (100). Etiología desconocida. Habitualmente es esporádico, aunque se han publicado casos familiares con herencia autosómica dominante e, incluso, recesiva. Los estudios bioquímicos y hormonales son normales, incluida la hormona del crecimiento. Su diagnóstico se basa en los datos somatométricos y algunos rasgos fenotípicos peculiares (peso y talla exagerados desde el nacimiento, dentición precoz, frente prominente, paladar ojival, hipertelorismo, dolicocefalia, implantación alta del cabello, prognatismo... Suele acompañarse de retraso psicomotor y mental, con lentitud y torpeza motora. Se han descrito algunos casos con fenotipo conductual autista.

EEG normal



hipsarritmia



Síndrome de West (espasmos infantiles): West (1841) (101) describió el trastorno que presentaba su propio hijo. Posteriormente, fueron Vázquez y Turner (1951) (102) quienes regularon el síndrome: espasmos infantiles, detección del desarrollo psicomotor y trazado de hipsarritmia en el EEG. Su presentación más frecuente es entre los 4 y los 7 meses de edad, siempre antes del año de edad. La frecuencia es mayor en niños que en niñas (2:1). No se conoce la causa genética exacta, sospechándose una herencia ligada al cromosoma X. Está bien documentada la existencia de una estrecha correlación entre

el síndrome de West y la instauración del trastorno autista, sugiriendo una etiología común (neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, X-frágil, fenilcetonuria, trastornos de la migración neuronal...).

Síndrome de Williams (síndrome de Williams-Beuren): Descrito por Fanconi y Girardet (103), fue después identificado por Williams y col. (1961) (104). Incidencia: 1:20.000-1:50.000, con igual prevalencia en mujeres y hombres. La mayoría de los casos son esporádicos, con microdelección en el cromosoma 7 (7q11.23-*elastina*). Presentan cara estrecha, mejillas prominentes, boca grande con labios abultados, filtro amplio, nariz respingona, ojos en forma de almendra, dientes pequeños... ("cara de duende"), acompañado de retraso mental, hipersensibilidad a los ruidos, hiperactividad, comedores obstinados de pica..., alteraciones en la relaciones interpersonales con los compañeros, patrones estereotipados del comportamiento, conductas obsesivas y rutinarias, habiéndose diagnosticado casos con autismo, aunque suelen diferenciarse por las anomalías cardiovasculares, la hipertensión arterial, los niveles elevados de calcio (105).

Síndrome de Williams

Trastorno del desarrollo que incluye:

- enfermedad vascular (EASV)
- características craneofaciales ("cara de duende")
- retraso mental (rango amplio)
- hipercalcemia Infantil (CGRP)
- rasgos conductuales específicos





Microdelecciones en 7q11.23-*elastina*



Síndrome de X-frágil (Síndrome de Martin-Bell): Descrito por estos autores (1943) (106), Lubs (1969) (107) identificó el punto frágil en el brazo largo del cromosoma X (Xq27.3) y Verkerk y col. (1991) (108) las secuencias repetidas de los nucleótido CCG en Xq27.3 por la expresión alterada del gen *FMR-1*. Se padece el síndrome cuando el número de copias de la secuencia CGG es superior a 200. Incidencia: 1:1250 en varones y 1:2000 en mujeres. Alteraciones somáticas características: orejas grandes; cara alargada con mandíbula prominente, paladar ojival, discreta ptosis palpebral, macroorquidismo postpuberal... La asociación entre autismo y fra(X) es poco concluyente (0-18,5%), habiéndose sugerido que la posible asociación sea un solapamiento de los



fenotipos conductuales de ambos trastornos, debida a la intensidad de expresión y a la numerosidad de genes implicados, siendo el autismo la forma más grave del espectro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez Cuervo A. Ya conocemos el genoma, ¿y ahora qué? Revista VOCES. FEAPS 2000; 322:11
2. Naegele J, Lombroso P. Development of the cerebral cortex: VII. Apoptosis: Neuronal Hari-Kari. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:890-892
3. Rakic P., Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: I. Forming the cortical structure. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:116-117
4. Goodman R. Brain Development. En: Rutter M, Hay DF, eds. Development Through Life. A Handbook for Clinicians. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 49-78
5. Leckman JF, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: IV Transcription factors. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37:451-452
6. Rubenstein JLR. Development of the cerebral cortex: V. Transcription factors and brain development. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998a; 37:561-562
7. Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. Br. J Radiology 1984; 57:409-414. Miller M. Effects of alcohol on the generation and migration of cerebral cortical neurons. Science 1986; 233:1308-1311
8. Rakic P. Specification Of cerebral cortical areas. Science 1988; 241:170-176
9. Goodman R. Developmental disorders and structural brain Development. En: Rutter M, Casaer P (eds). Biological Risk Factors for Psychosocial Development. Cambridge: Cambridge University Press, 1991a; 20-50
10. Goodman R. Growing together and growing apart: The non-genetic forces on children in the same family. En: McGuffin P, Murria R (eds). The New Genetics of Mental Illness. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1991b; 212-224
11. Kaufman AS. Genetics of childhood disorders: II. Genetics and intelligence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 626-628
12. Hockfield S, Lombroso PJ. Development of the cerebral cortex: X. Cortical development and experience: II. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1998; 37: 1103-1105

13. Habid M. Desarrollo del cerebro. En Habib M. Bases neurológicas de las conductas. Barcelona: Masson, 1994; 23-35
14. Knudsen E. Capacity for plasticity in the adult owl auditory system expanded by juvenile experience. *Science* 1998; 27:1531-1533
15. Kempermann G, Jun H, Gage F. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386:493-495
16. Burri M, Tromvouskis Y, Bopp D, Frigerio G, Noll M. Conservation of the paired domain in metazoans and its structure in three isolated human genes. *Embo J* 1989; 8:1183-1190
17. Pilz AJ, Povey S, Gruss P, Abbott CM. Mapping of the human homologs of the murine paired-box-containing genes. *Mammalian Genome* 1993;4:78-82
18. Stapelton P, Weith A, Urbanek P, Kozmik Z, Busslinger M. Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member, PAX-9. *Nature Genetics* 1993; 3:292-298
19. Stuart ET, Kioussi C, Gruss P. Mammalian pax genes. *Annu Rev Genet* 1993;27:219-236
20. Lumsden A, Krumlauf R. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 1996;274:1109-1115
21. Rubenstein JLR, Shimamura K. Regionalization of the prosencephalic neural plate. *Annu Rev Neurosci* 1998b; 21:445-477
22. Tanabe Y, Jessell TM. Diversity and pattern in the developing spinal cord. *Science* 1996;274:1115-1123
23. Reiner O, Lombroso PJ. Development of the Cerebral Cortex: II. Lissencephaly. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:231-232
24. Sabry MA, Farah SA, Farag TI. Lissencephaly revisited (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37:899
25. Rakic P. The Development of the frontal lobe. A view from the rear of the brain. En: Jasper HH, Riggio S, Goldman-Rakic PS (eds). *Advances in Neurology*, vol 66. Epilepsy and the functional anatomy of the frontal lobe. New York: Raven Press, Ltd, 1995; 1-8
26. Smalley SL. Genetic influences in autism. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14:125-139v
27. Folstein S, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977; 18: 297-321
28. Smalley SL, Asarnouw RF, Spence MA. Autism and genetics. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 953-961
29. LeCouteur A, Bailey AJ, Rutter M et al. Epidemiologically based twin study of autism (abstract). *First World Congress on Psychiatric Genetics*. Cambridge 1989: I3

30. Ritvo ER, Freeman BJ, Mason-Brothers A et al. Concordance for the syndrome autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 74-77
31. Steffenburg S, Gillberg C, Hellgren L, Anderson L, Gillberg L, Jakobsson G et al. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1989; 30: 405-416
32. Bailey A, LeCouteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psicol. Medicine* 1995; 25:63-77
33. Bolton P, Rutter M. Genetic influences in Autism. *Inter Rev Psychiatry* 1990; 2: 67-80
34. Szatmari P, Jones MB, Zwaigenbaum L, MacLean JE. Genetics of autism: overview and new directions. *J Autism Dev Disor* 1998; vol 28: 351-368
35. Folstein SE, Bisson E, Santangelo SL, Piven J. Finding specific genes that cause autism: a combination of approaches will be needed to maximize power. *J Autism Dev Disor* 1998; vol 28:439-445
36. MacLean JE, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Mahoney WJ, Bertolucci G et al. Familial factors influence the severity of pervasive developmental disorders: evidence for possible genetic heterogeneity (manuscrito enviado para su publicación), 1998
37. Spiker D, Lotspeich L, Kraemer HC, Hallmayer J, McMahon W, Petersen PB et al. Genetics of autism: characteristics of affected and unaffected children from 37 multiplex families. *Am J Med Genet* 1994;54:27-35
38. Hallmayer J, Pintado E, Lotspeich L, Spiker D, McMahon W, Petersen PB et al. Molecular analysis and test of linkage between the FMR-1 gene and infantile autism in multiplex families. *Am J Hum Genet* 1994;55:951-959
39. Valente M. Autism: symptomatic and idiopathic and mental retardation. *Pediatrics* 1997; 48:495-496
40. Friedman E. The autistic syndrome and phenylketonuria. *Schizophr Bull* 1969; 30:249-261
41. Gillberg C, Forsell C. Childhood psychosis and neurofibromatosis. More than a coincidence? *J Autism Dev Disord* 1984;14:1-8
42. Cohen IL, Sudhalter V, Pfadt A. Why are autism and the fragile-X syndrome associated? Conceptual and methodological issues. *Am J Hum Genet* 1991; 48:195-202
43. Héroult J, Perrot A, Barthélémy C, Büchler M, Cherpi C, Leboyer M et al. Possible association of C-Harvey-Ras-1 (HRAS-1) marker with autism. *Psychiatry Res* 1993; 46:261-267
44. Héroult J, Petit E, Buchler M, Martineau J, Cherpi C, Poerrot A et al. Lack of association between three genetic markers of brain growth factors and infantile autism. *Biol Psychiatry* 1994;35:281-283

45. Héroult J, Petit E, Martineau J, Perrot A, Lenoir P, Cherpi C et al. Autism and genetic: clinical approach and association study with two markers of HRAS. *Am J Med Genet* 1995;60:276-281
46. Coming DE, Wu S, Chiu C, Muhleman D, Sverd J. Studies of the c-Harvey-Ras gene in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 1996; 63:25-32
47. Andersson GM, Freedman DX, Cohen DJ et al. Whole blood serotonin in autistic and normal subjects. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28:885-900
48. Cook EH. Autism: review of neurochemical investigation. *Synapse* 1990; 6:292-308
49. Kuperman A, Beeghly JHL, Buros TL et al. Serotonin relationship of autistic probands and their first-degree relatives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1985; 24:186-190
50. Piven J, Tsai G, Nehme E et al. Platelet serotonin, a possible marker for familial autism. *J Autism Dev Disord* 1991; 21:51-60
51. Schain RJ, Freedman DX. Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children. *J Pediatrics* 1961; 58: 315-320
52. Yuwiler A, Ritvo ER, Bald D et al. Examination of circadian rhythmicity of blood serotonin and platelets in autistic and non-autistic children. *J Autism Child Schizo* 1971; 1:421-435
53. Campbell M, Friedman E, DeVito E et al. Blood serotonin in psychotic and brain damaged children. *J Autism Child Schizo* 1974; 4: 33-41
54. Ritvo ER, Yuwiler A, Geller E et al. Increased blood serotonin and platelets in early infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 23:566-572
55. Badcock NR, Spence GJ, Stern LM. Blood serotonin levels in adults, autistic and non-autistic children, with a comparison of different methodologies. *Ann Clin Biochem* 1987; 24:625-634
56. Minderaa RB, Anderson GM, Volkmar FR et al. Urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and whole blood serotonin and tryptophan in autistic and normal subjects. *Biol Psychiatry* 1987; 22:933-940
57. Launay JM, Ferrari P, Haimart M et al. Serotonin metabolism and other biochemical parameters in infantile autism. *Neuropsychobiology* 1988; 20:1-11
58. Launay JM, Bursztejn C, Ferrari T et al. Catecholamine metabolism in infantile autism-a controlled study of 22 autistic children. *J Autism Dev Disord* 1987; 17: 333-348
59. Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL et al. Increased frequency of the null allele at the complement C4b locus in autism. *Clin Exp Immunol* 1991;83:438-440
60. Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren LW et al. Possible association of the extended MHC haplotype B44-SD30-DR4 with autism. *Immunogenetics* 1992; 36:203-207

61. Warren RP, Odell JD, Warren WL, Burger RA, Maciulis A, Daniels WW et al. Strong association of the third hypervariable region of HLA-DRb1 with autism. *J Neuroimmunol* 1996;67:97-102
62. Grant SDN, Karl KA, Kieber MA, Kandel ER. Focal adhesion kinase in the brain: novel subcellular localization and specific regulation by Fyn tyrosin kinase in mutant mice. *Genes Dev* 1995;9:190-192
63. Olive S, Dubois C, Schachner M, Rougon G. The F3 neuronal glycosylphosphatidylinositol-linked molecule is localized to glylipid-enriched membrane subdomains and interacts with L1 and Fyn kinase en cerebellum. *J Neurochem* 1995; 65:2307-2317
64. Tsirka SE, Gualandris A, Amaral DG, Strickland S. Excitotoxin-induced neuronal degeneration and seizures are mediated by tissue plasminogen activator. *Nature* 1995; 377:340-343
65. Waterhouse L. Genes tPA, Fyn, and FAK in autism? (letter). *J Autism Dev Disord* 1997;27: 220-223
66. Petit E, Héroult J, Martineau J, Perrot A, Barthélémy C, Hameury L et al. Association study two markers of a human homeogene in infantile autism. *J Med Genet* 1999;32:269-274
67. Díez Cuervo A. Modelos neurobiológicos del trastorno autista. En: Canal R, Crespo M, Pérez Y, Sanz T, Verdugo MA (eds). *El autismo 50 años después de Kanner (1943)*. Salamanca: Amarú Ediciones, 1993: 85- 104
68. Poole JJ, Law ML, Kao FT, Lau YF. Isolation and chromosomal localization of the human En-2 gene. *Genomics* 1988; 4:225-231
69. Köhler A, Logan C, Joyner AL, Muenke M. Regional assignment of human homeobox-containing gene EN-1 to chromosome 2q13-q21. *Genomics* 1993; 15:233-235
70. Schinzel A. Autistic disorder and additional inv dup(15)(pter@q13) chromosome (letter). *Am J Med Genet* 1990; 35:447
71. Wahlström J, Steffenburg S, Hellgren L. Chromosome findings in twins with a bisatellited derivate of chromosome 15. *Clin Genet* 1980; 18:42-47
72. Schinzel A. Particular behavioral symptomatology in patients with rarer autosomal chromosome aberrations. En: Schmid W, Nielsen J (eds). *Human Behavior and Genetic*. Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1981
73. Wisniewski L, Hassold T, Heffelfinger J, Higgins JV. Cytogenetic and clinical studies in five cases of inv dup(15), *Hum Genet* 1979; 50:259-270
74. Gillberg C, Steffenburg S, Walhstrom J, Gillberg IC, Sjostedt A, Martinsson T et al. Autism associated with marker chromosome. *J Am Acad Child Adolesc* 1991; 304:325-329
75. Baker P, Piven J, Schwartz S, Patil S. Brief report: Duplication of chromosome 15q11-

- 13 in twin individuals with autistic disorder. *J Autism Dev Dis*; 1994; 24:529-535
76. Robinson WP, Binkert F, Gine R, Vazquez C, Muller W, Rosenkrantz N et al. Clinical and molecular analysis of five inv dup (15) patients. *Eur J Hum Genet* 1993;1:37-50
77. Cook EH, Rachel Y, Courchesne RY, Cox J, Lord C, Gonen D et al. Linkage-disequilibrium mapping of autistic disorders, with 15q11-13 markers. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1077-1083
78. Hallmayer J, Spiker D, Lotspeich L, MacMahon WM, Petersen PB, Nicholas P et al. Male-to-male transmission in extended pedigrees with multiple cases of autism. *Am J Med Genet* 1996; 67:13-18
79. International Molecular Genetic Study of Autism Consortium 1998. A full genome for autism with evidence of linkage to a region of chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1998; 7:571-578
80. Risch N, Spiker D, Lotspeich L, Nouri N, Hinds D, Hallmayer J et al. A Genomic Screen of Autism: Evidence for a Multilocus Etiology. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 493-507
81. Autism Research Review International (ARRI) 2000; 14:1-2
82. Povey A, Burley MW, Attwood J, Benham F, Hunt D, Jeremiah SJ, et al. Two loci for tuberous sclerosis: one on 9q34 and one on 16p13. *Ann Hum Genet* 1994; 58:107-127
83. Comings DE. Genetic mechanisms in neuropsychiatric disorders. En: Blum K, Noble EP, Sparks RS, Sheridan PJ (eds). *Handbook of Psychoneurogenetics*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995
84. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, LeCouteur A, Sim CH et al. Latent-class análisis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement errors: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995; 57:717-726
85. Potter NT, Tarleton J. Neurogenetics in developmental and behavioral pediatrics: advances in molecular diagnosis. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:117-130
86. Flint J, Yule W. Behavioural phenotypes. En: Rutter M, Taylor E, Hersov L (Eds) *Child and Adolescent Psychiatry*, 3ª ed. Oxford: Blackwell Scientific 1994: 666-687
87. Díez Cuervo A. Síndromes y enfermedades asociados con el trastorno autista. Breve descripción actualizada (resumen). En: PAUTA (ed.). *Autismo. Una guía multimedia*. Madrid, 2000 (CD-ROM)
88. Angelman H. "Puppet children": a report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7:681-683
89. Brachmann W. Ein Fall von symmetrischer Monodaktylie durch Ulnadefekt, mit symmetrischer Flughautbildung in den Ellenbogen sowie anderen Abnormalitäten. *Jahrbuch für Kinderheilkunde und Physische Erziehung* 1916; 84: 225-235
90. de Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (typus Amstelodamensis). *Arch*

Méd Enfants 1933; 36: 713-719

91. Bourneville DM. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales: idiotie et épilepsie hemiplégique. Arch Neurol. 1880; I: 81-91
92. Fölling (citado por Fishler K, Azen CG, Henderson R, Friedman EG, Koch R. Psychoeducational findings among children treated for phenylketonuria. Am J Ment Deficiency 1987; 92: 65-73)
93. Friedman EG. The "autistic syndrome" and phenylketonuria. Schizophrenia 1969; 1:249-261.
94. Ito M. Studies on melanin. XI. Incontinentia pigmenti achromians. A singular case of nevus depigmentosus systematicus bilateralis. Tohoku J Exp Med 1952; 55:57-59
95. von Recklinghausen F. Ueber die Multiplen Fibroma der Haut und ihre Beziehung zu den Multiplen Neuroem. Berlin: A. Hirschwald, 1882
96. Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformations in children with congenital heart disease. J Pediatrics 1963; 63: 468-470 (Abstract)
97. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrome von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigen Zustand im Neugeborenenalter. Schweiz Med Wochenschr 1956; 86: 1260-1261
98. Rett A. Über ein eigenartiges hirnatrophisches Syndrom bei Hyperammonämie in Kindesalter. Wien Med Wochenschr 1966; 166: 723-726
99. Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's of 35 cases. Ann Neurol 1983; 14: 471-479
100. Sotos JF, Dodge PR, Muirhead D, et al. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid growth and acromegalic features and a non progressive neural disorder. N Engl J Med 1964; 271: 109-116
101. West WJ. On a Peculiar Form of Infantile Convulsions. Lancet I, 1841: 724
102. Vázquez HJ, Turner M. Epilepsia en flexión generalizada. Arch Argent Pediat 1951; 35: 111-114
103. Fanconi G, Girardet P. Chronische Hypercalcämie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen. Helvetica Paediatr Acta 1952; 7:314-334
104. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. Circulation 1961; 24: 1311-1318
105. Black JA, Bonham Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. Lancet 1963; 2: 745-749
106. Martín JP, Bel J. A pedigrí of mental defect showing sex-linkage. J Neurol Psychiatry 1943; 6: 154-157

107. Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 231-244
108. Verkerk AJMH, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu Y-H, Kuhl DPA, Pizzuti A et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905-914