

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/235750174>

[The genetic bases of neurodevelopmental disorders.]

Article in *Revista de neurologia* · February 2013

Source: PubMed

CITATIONS

4

READS

322

3 authors, including:



Josep Artigas

UAB

141 PUBLICATIONS 1,451 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Unresolved issues in autism [View project](#)



History of autism [View project](#)

Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo

Josep Artigas-Pallarés, Miriam Guitart, Elisabeth Gabau-Vila

Resumen. En la última década, los avances de la genética están cuestionando el actual modelo nosológico implícito en el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición, texto refundido* (DSM-IV-TR) y la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión. Tanto el carácter categórico como la comorbilidad detectada a partir de la aplicación de los criterios diagnósticos resultan insostenibles a la luz de la arquitectura genética que está emergiendo a partir de los estudios sobre la genética de los trastornos mentales. Los paradigmas clásicos, un gen para una enfermedad, o, incluso, un patrón genético específico y distintivo para cada entidad, son conceptos que quedan restringidos a casos concretos. En la presente revisión se pretende describir el panorama actual configurado tras los recientes avances genéticos. Las líneas de trabajo que están marcando la investigación en el presente y en el futuro inmediato son: la identificación de variantes en el número de copias –frecuentes y raras–, vinculadas de modo indiscriminado a distintos trastornos; la concurrencia simultánea de múltiples variantes para un mismo trastorno; el fenómeno del doble impacto; y la modulación epigenética. La nueva versión del DSM, consciente de las deficiencias en el modelo vigente, marcará un punto de inflexión, tímido, pero decididamente orientado a incorporar una concepción dimensional de los trastornos mentales.

Palabras clave. Autismo. Comorbilidad. Dimensionalidad. Discapacidad intelectual. DSM 5. Esquizofrenia. Genética del neurodesarrollo. Herencia. Microdelección 16p12.1. Polimorfismos de un solo nucleótido. Trastornos del neurodesarrollo. Trastornos mentales complejos. Variantes en el número de copias.

‘El DSM está entorpeciendo el progreso de la investigación.’

Darrel A. Regier, subdirector del comité ejecutivo del DSM 5

Concepto de trastorno del neurodesarrollo

La idea de que el cerebro es una estructura sumamente compleja en constante desarrollo es esencial para comprender la conducta no sólo del género humano, sino de todas las especies superiores. Sin embargo, el aspecto evolutivo de los trastornos –apenas cuestionado en los ámbitos científicos– no queda plasmado en las clasificaciones actuales de los trastornos mentales, basadas exclusivamente en agrupaciones estadísticas de aspectos fenomenológicos. Prueba de ello es que tanto el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM) como la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) no han incluido hasta el presente un capítulo que lleve por título ‘trastornos del neurodesarrollo’ (TND).

Al margen de las clasificaciones, el constructo TND se ha utilizado profusamente en el campo de la neurociencia, entendiendo que los problemas vinculados a las funciones del cerebro no son estáticos.

El neurodesarrollo es un proceso cuyo correlato evolutivo es la adaptación al medio y la contribución, mediante pautas conductuales, al mantenimiento de una tasa reproductiva capaz de sostener la supervivencia de la especie.

La conservación y la evolución de las condiciones biológicas y cognitivas de la especie están depositadas en los genes. El diseño evolutivo del cerebro, guiado por la selección natural, ha condicionado una estructura funcional, pero esencialmente útil para la adaptación a un entorno ancestral muy distinto del panorama actual [1]. El neurodesarrollo permite la emergencia de individuos de características muy diversas, en los que el concepto de normalidad es contextual y mediatizado por el modelo social implícito. No debería olvidarse que muchos aspectos de la conducta, valorados en nuestro medio como disfuncionales, tienen, o han tenido en algún periodo de la larga historia del *Homo sapiens*, un gran valor colectivo de cara a la supervivencia. Elementos actualmente considerados disfuncionales desde una aproximación psiquiátrica, y sumamente desagradables a nivel individual, pueden haber sido –y quizás siguen siendo– mecanismos favorecedores. Un ejemplo clásico es la ansiedad, considerada disfuncional y causa de malestar en el mundo actual. No obstante, ciertos temores,

Centre Mèdic Psyncron (J. Artigas-Pallarés). Laboratorio de Genética; UDIAT-Centre Diagnòstic; Fundació Parc Taulí-Institut Universitari UAB; Corporació Sanitària Parc Taulí (M. Guitart). Unidad de Genética Clínica; Medicina Pediàtrica; Corporació Sanitària Parc Taulí (E. Gabau-Vila). Sabadell, Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Josep Artigas Pallarés.
Centre Mèdic Psyncron.
Rambla, 172, 1.ª 4.ª.
E-08201 Sabadell (Barcelona).

E-mail:

7280jap@comb.cat

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

07.01.13.

Cómo citar este artículo:

Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S23-34.

© 2013 Revista de Neurología

como el miedo a la oscuridad, a las serpientes o a las arañas –actualmente inútiles–, ancestralmente podían haber sido potentes dispositivos protectores, necesarios para no sucumbir a peligros reales del entorno.

Los genes llevan a cabo su cometido merced a la codificación de proteínas cuya acción a nivel molecular controla influencias altamente inespecíficas y generalistas. Las consecuencias finales de la influencia genética son sumamente complejas y heterogéneas. Entre la multiplicidad de factores modelados por los genes, cuentan funciones tan sofisticadas como la memoria, la autoconciencia, la cognición, las emociones o la conducta. Sin embargo, a pesar de que el origen de las manifestaciones psicológicas del individuo tiene como punto de partida los genes, éstos están funcionalmente muy alejados de los fenómenos observables. No existe un gen específico para determinada conducta, ni tampoco para la mayoría de enfermedades complejas. No obstante, los genes influyen y modulan, de modo interactivo entre ellos y con el entorno, cualquier emoción o sensación que conforma la experiencia subjetiva de los individuos.

En sus inicios, la psiquiatría científica partía del mismo modelo nosológico tanto para los trastornos mentales como para las enfermedades ‘biológicas’. Parecía lógico que el modelo aplicado al síndrome de Down o a un tumor cerebral del lóbulo frontal podría también explicar el autismo o la esquizofrenia. Kraepelin, siguiendo el modelo de la medicina de su época, trabajó arduamente en la identificación de patrones sintomáticos. Cada enfermedad mental se consideraba como una categoría aplicable a un conjunto de individuos. Mediante el conocimiento de los síntomas y la ayuda de pruebas complementarias, se llegaba al diagnóstico. La selección de grupos de pacientes debería permitir la investigación de causas específicas para cada enfermedad. Sin embargo, este paradigma, todavía vigente, se está mostrando insatisfactorio para abordar los trastornos mentales complejos [2].

A partir de la segunda mitad del pasado siglo, con el objetivo de homologar los diagnósticos y obviar aspectos subjetivos –de otro modo la investigación hubiera resultado estéril–, se definió cada trastorno como un conjunto de síntomas. Los trastornos mentales, tal como se contemplan actualmente en el DSM y la CIE, son simplemente definiciones consensuadas basadas en unos criterios. De modo genérico, un trastorno se describe como un patrón cognitivoconductual, presente en muchos individuos, identificable mediante la observación, y cuyo efecto resulta disfuncional. No obstante, a pe-

sar de que las clasificaciones del DSM y la CIE han proporcionado grandes avances, han fracasado al pretender abordar el origen de los trastornos mentales. Incluso el modelo se ha mostrado poco eficiente en multitud de enfermedades claramente ‘biológicas’, como, por ejemplo, la diabetes, la hipertensión o el cáncer; no porque estas enfermedades, al igual que las enfermedades mentales, dejen de ser ‘biológicas’, sino, simplemente, porque los avances genéticos rechazan el modelo un gen para una enfermedad [3].

Al margen de la contundente acometida procedente de la genética, la versión actual del DSM (DSM-IV) ha evidenciado fuertes incongruencias inherentes al propio modelo [4]. Por un lado, el carácter categórico atribuido a los trastornos mentales; y, por otro, la elevadísima comorbilidad detectada [5]. La implementación del paradigma ha generado falsas dicotomías –enfermo/sano, autista/no autista– que no se ajustan a la fenomenología de la naturaleza. Para todos los trastornos se puede contemplar un espacio subumbral, donde las manifestaciones –en parte o en su totalidad– están presentes en un grado leve, apenas disfuncional, que las excluye de un diagnóstico arbitrariamente definido. Al margen de que los casos subumbral, en cualquier caso mayoritarios, deban o no recibir tratamiento o atención especial, configuran una realidad nosológica muy distinta de la derivada de la concepción categórica [6]. La otra incoherencia es la comorbilidad, tan común que puede detectarse de modo prácticamente constante ante cualquier TND. Entonces, cabe preguntarse si el modelo define realmente fenómenos naturales unívocos [7]. Por ejemplo, cuando se diagnostica en un mismo paciente trastorno de Tourette, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de ansiedad generalizada, ¿realmente nos hallamos ante cuatro diagnósticos distintos? O, por el contrario, ¿no se ha afinado suficientemente en una definición que abarque esta complejidad? Partiendo de la premisa de la incongruencia del modelo actual, esta revisión tiene como objetivo analizar los avances genéticos recientes, que permiten intuir los primeros pasos hacia un cambio radical en el modelo.

Tipos de trastornos del neurodesarrollo

Los TND se caracterizan por una alteración o variación en el crecimiento y desarrollo del cerebro, asociadas a una disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica. Las entidades incluidas o excluidas va-

rían según las clasificaciones. Sin embargo, atendiendo a la definición expuesta, se puede incluir la totalidad de los llamados trastornos mentales complejos –discapacidad intelectual, autismo, TDAH, esquizofrenia, trastorno bipolar, dislexia, etc.–. Es posible identificar tres grupos de TND con claras interconexiones entre ellos:

- *TND sindrómicos*. Se identifican clínicamente por unos síntomas muy típicos, están bien diferenciados de otros trastornos y se ajustan a un patrón hereditario de tipo mendeliano. Suelen presentar un fenotipo dismórfico, manifestaciones sistémicas, síntomas neurológicos y un fenotipo conductual bastante específico. En prácticamente todos ellos se ha identificado la región genética responsable. Por ejemplo, en el síndrome de Williams –deleción de unos 25 genes en el cromosoma 7– se ha definido el fenotipo consistente en cara típica, cardiopatía, retraso mental, alteración semanticopragmática del lenguaje, déficit visuoespacial, carácter muy sociable y ansiedad.
- *TND vinculados a una causa ambiental conocida*. El más representativo, por su elevada frecuencia, es el espectro de efectos fetales del alcohol. De todos modos, aunque existe una causa ambiental evidente, no se excluye una multifactorialidad con intervención de efectos genéticos.
- *TND sin una causa específica identificada*. Están recogidos de forma dispersa en los distintos capítulos del DSM-IV y de la CIE-10. El DSM 5, muy probablemente, otorgará entidad a este grupo, al incorporar un capítulo denominado específicamente TND. En él se incluirán: el trastorno del lenguaje, el trastorno del habla, el trastorno de la comunicación social, el trastorno específico del aprendizaje, el TDAH, el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno del desarrollo de la comunicación, el trastorno de movimientos estereotipados y los diversos trastornos de tics [4]. La investigación genética actual, motivo de esta revisión, está orientada a este grupo. La inclusión de los citados trastornos dentro del constructo de TND es del todo arbitraria, pues conceptualmente no se diferencian de otros trastornos mentales, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar. Por este motivo, en esta revisión se utilizarán indistintamente los términos TND, trastorno mental o trastorno mental complejo.

Los TND no son entidades con límites precisos sino que, por el contrario, se caracterizan por la heterogeneidad y el solapamiento entre ellos. Los ejemplos que justifican este planteamiento son múlti-

ples. El TEA se asocia a discapacidad intelectual en el 70% de los casos. Los límites entre trastorno bipolar y esquizofrenia, en muchas ocasiones, son difíciles de establecer. El TDAH es muy habitual que se acompañe de trastornos del aprendizaje. La dislexia viene precedida en muchos casos de trastorno fonológico, y no es raro que se acompañe de trastorno específico del lenguaje, de discalculia o de TDAH. En el trastorno de Tourette, es casi constante la asociación, por lo menos, con uno de los siguientes trastornos: ansiedad, TDAH y trastorno obsesivo compulsivo. La epilepsia está presente en el TEA, en la discapacidad intelectual y en la esquizofrenia con una frecuencia mucho mayor que la que cabría esperar. De todo ello se puede inferir que los TND comparten genes, mecanismos moleculares y vías involucradas en el neurodesarrollo.

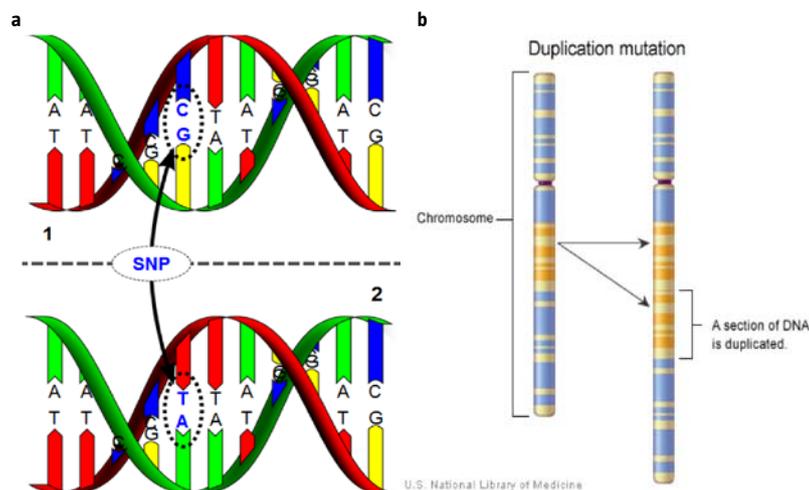
Técnicas de investigación genética

A partir del momento en que fue posible la observación directa de los cromosomas y algunos de sus aspectos morfológicos mediante el microscopio óptico, la genética se ha incorporado a la investigación médica y ha evolucionado a remolque de las nuevas técnicas.

Citogenética

La investigación genética aplicada a la medicina se inicia en la década de los sesenta. Merced a las técnicas de tinción de forma diferencial de los cromosomas, fue posible identificar mediante el microscopio óptico la estructura grosera de cada cromosoma. Ello permitía detectar no sólo variaciones en un cromosoma entero (trisomías, monosomías, etc.), sino también variaciones estructurales de gran tamaño (deleciones, duplicaciones, traslocaciones, etc.), que pueden estar relacionadas con alguna enfermedad identificada clínicamente. Bastaba disponer de un número relativamente bajo de pacientes para poder constatar la misma variación genética en todos ellos y, en consecuencia, atribuir a dicha variación el origen de la enfermedad. Algunos ejemplos de TND identificados inicialmente con el microscopio óptico son, entre otros muchos, el síndrome de Down y el síndrome X frágil [8]. La limitación del microscopio óptico consiste en que únicamente permite reconocer una región relativamente grande del ADN. En la medida que se ha conseguido una mayor resolución, se ha incrementado la detección de un gran número de síndromes y enfermedades genéticas.

Figura 1. a) Polimorfismo de un solo nucleótido; b) Variación en el número de copias (licencia Creative Commons).



Genética molecular

El siguiente paso es la genética molecular, que permite –a partir de la secuencia de ADN/ARN– el estudio de la estructura y la función de los genes. Si bien con el microscopio óptico se puede alcanzar una resolución de bandas de varios millones de nucleótidos, la genética molecular alcanza una resolución desde cientos de miles de nucleótidos hasta un nucleótido. La genética molecular se sirve de diversas técnicas, pero las más utilizadas son la hibridación *in situ* y la reacción en cadena de la polimerasa. La primera se basa en la capacidad de los ácidos nucleicos para unirse (hibridarse) entre sí. Si en una enfermedad se conoce la secuencia de nucleótidos alterada –delección, duplicación, inversión, etc.–, se puede obtener una sonda, es decir, una secuencia previamente conocida de ADN marcada con fluoróforos y, mediante la hibridación, identificar si dicha secuencia está presente en la muestra que se quiere estudiar. La reacción en cadena de la polimerasa tiene como objetivo obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN, lo cual permite identificar genes específicos en una región del ADN.

El proyecto Genoma Humano presentó en el año 2000 un borrador de la secuencia completa de los 3,2 billones de nucleótidos que configuran el genoma humano. En la actualidad, el mapa físico de los genes ofrece un buen catálogo sobre su localización, el contenido de bases de pares de ADN y su función. Toda esta información ha permitido en la última dé-

cada explorar la variabilidad genética entre los individuos. Se han descrito dos fuentes importantes de variabilidad genética: variantes de secuencia con cambios puntuales de nucleótidos de menos de 1 kb y variantes estructurales de mayor longitud. Otra fuente importante de variabilidad es la epigenética.

Variantes genéticas

Dos personas tomadas al azar coinciden en el 99% de su genoma, de donde se infiere que las diferencias individuales bajo influencia genética, entre las que se incluyen los TND, tienen que ver con el 1% de los genes. Determinada variante genética puede estar presente en una parte importante de la población o, por el contrario, hallarse en una proporción ínfima de individuos. En el primer caso, se denomina variante frecuente o polimorfismo, admitiendo que su frecuencia es superior al 1%. La variante rara es aquella cuya frecuencia poblacional no alcanza el 1%. Tanto las variantes frecuentes como las variantes raras pueden ser de secuencia o estructurales.

Las variantes de secuencia afectan al orden en que los nucleótidos se ubican en la cadena de ADN. Hasta fechas recientes, la investigación genética de los TND se ha centrado en las variaciones de secuencia de un solo nucleótido –*single nucleotide polymorphism* (SNP)– (Fig. 1a). En la década de los noventa estaban identificados algunos miles de SNP [9]. Pero en años sucesivos se ha incrementado exponencialmente el número de SNP, con lo cual, en 2001, se pudo confeccionar un mapa genético de 1,4 millones de SNP [10], que en 2007 alcanzó 3,1 millones [11], y que en la actualidad supera ampliamente los 10 millones. Ello permite estimar que están identificados alrededor del 80% de los SNP, cuya frecuencia es superior al 10% en la población general [12]. Puesto que algunos SNP se localizan en regiones del genoma que dan lugar a alteraciones en la proteína codificada, han sido motivo de interés para la investigación de los TND.

Las variantes estructurales más habituales, denominadas variantes en el número de copia (VNC), afectan a una región de la cadena de ADN de más de 1 kb donde se ha producido una delección o duplicación (Fig. 1b). A partir de 2004 se empezó a detectar, mediante el uso de la tecnología de *microarray*, que el genoma contenía un gran número de VNC [13,14]. Este hallazgo fue sorprendente, pues las variantes estructurales conocidas hasta la fecha se consideraban patológicas y, por tanto, no se contemplaba que pudieran estar presentes en una proporción importante de la población general. Las

VNC, contempladas individualmente, se podría decir que son raras, pues cada una de las variantes identificadas puede detectarse en una proporción relativamente pequeña de la población; pero, consideradas en conjunto, son muy frecuentes, dado que acumulan una gran cantidad de variantes distintas. Existen, además, numerosas VNC –presentes en más del 1% de la población– de muy pequeño tamaño que se denominan polimorfismos en el número de copias.

Las características que cualifican las variantes genéticas, tanto SNP como VNC, son:

- *Magnitud de efecto alta/magnitud de efecto baja.* Las mutaciones responsables de enfermedades mendelianas –dominantes, recesivas o ligadas al sexo– tienen una magnitud de efecto determinante. Un solo gen es condición necesaria y suficiente para padecer la enfermedad. Pero también cabe la posibilidad de que la variante no sea condición suficiente para que se exprese el fenotipo, en cuyo caso, para que aparezca un trastorno, se requiere la concurrencia de varios genes.
- *Variante de pequeño tamaño/variante de gran tamaño.* El tamaño de la variante es un determinante de la carga genética, pues el tamaño determina el número de genes que contiene. Cuantos más genes estén incluidos –en defecto o en exceso– en una VNC, mayor probabilidad de influir en un carácter negativo.
- *Variante frecuente/variante rara.* Las variantes raras se presentan de forma esporádica y se mantienen merced a mutaciones *de novo* o recurrentes. Los individuos portadores de variantes con elevada magnitud de efecto tienden a tener una menor tasa procreativa si el fenotipo resulta desadaptativo. Debido a la desventaja para la reproducción que confieren dichas mutaciones, su persistencia en la población se atribuye a una alta tasa de mutaciones *de novo*. Pero cuando una mutación influye en un carácter favorable para la supervivencia y la reproducción de la especie –o, al menos, no influye negativamente–, adquiere una elevada tasa de transmisión hereditaria, con lo cual, tras muchas generaciones, esta variante ancestral se convierte en variante frecuente. Se admite que el 90% de las variantes genéticas no tiene ningún papel determinante o bien influye en características irrelevantes. Gran parte de las enfermedades comunes –y, entre ellas, los TND–, en sus formas leves, tienen poca interferencia en la eficiencia reproductiva, lo que explica la implicación de variantes frecuentes en la etiología. Incluso algunas manifestaciones propias de ciertos trastornos pueden ser facilitado-

ras. Por ejemplo, en el TDAH, la impulsividad puede actuar en favor de la reproducción mediante un mecanismo de promiscuidad irreflexiva. Igualmente, algunas características del fenotipo ampliado del autismo pueden resultar socialmente muy favorables, al seleccionar individuos muy centrados en desarrollar de forma muy concienzuda y rigurosa actividades de alto nivel tecnológico. Es razonable admitir, por tanto, que en la base genética de enfermedades comunes intervengan variantes frecuentes, no necesariamente negativas para la población general.

- *Variante codificante/variante no codificante.* Las variantes, frecuentes y raras, pueden estar ubicadas en zonas codificadoras o en zonas no codificadoras. Muchas regiones no codificadoras están conservadas en las especies, lo cual sugiere que pueden tener una función como moduladoras de la expresividad de genes codificadores [15, 16]. Se suele denominar a esta parte del genoma, de forma inadecuada, ‘ADN basura’.

Tipos de diseños de investigación para el estudio genético de las enfermedades

Estudios de ligamiento

Esta técnica, descubierta por Sturtevan en la mosca de la fruta en 1913, se basa en que cualquier marcador genético –variación secuencial o estructural– asociado a un determinado carácter está cercano a un gen específico que influye en dicho carácter [17]. Ello se debe a que, durante la recombinación meiótica –intercambio de genes entre alelo materno y paterno–, las zonas contiguas del genoma se mantienen relativamente intactas, es decir, permanecen juntas sin haberse recombinado. En la medida en que se dispone de marcadores genéticos para un gran número de regiones del genoma (*loci*), es posible estudiar el mapa genético, cada vez con mayor resolución, dependiendo del número de marcadores conocidos.

Estudios de asociación

Los estudios de asociación consisten en la comparación, entre una muestra de pacientes y una muestra de la población, de la frecuencia con que se presenta un amplio número de marcadores en uno y otro grupo. Cada marcador identifica una región del genoma. Si algún marcador está, de forma estadísticamente significativa, más representado en el grupo de pacientes que en el grupo control, se deduce que algún o algunos de los genes ubicados en

la zona identificada se relacionan con la enfermedad o trastorno. Los estudios de asociación pueden basarse en la comparación de genes candidatos de una zona amplia del genoma o de todo el genoma.

Estudios de genes candidatos

Los estudios de genes candidatos se basan en la sospecha de que determinada variación genética puede estar etiológicamente implicada en determinada enfermedad. A partir de dicha hipótesis se intenta detectar si en una muestra de pacientes el alelo del gen candidato está presente, ya sea de forma constante o con una frecuencia mayor que en un grupo control. En realidad, se trata de estudios de ligamiento y de asociación, pero partiendo de una hipótesis. Las mayores dificultades con que tropieza este tipo de estudios son:

- Cuando la investigación se centra en una variante rara, por motivos estadísticos, se requieren muestras muy grandes.
- Hasta el presente, la mayor parte de hipótesis sobre genes candidatos ha sido generada a partir de los efectos observados en la neurotransmisión por la acción de los fármacos, especialmente en las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas, lo que condiciona que las variantes candidatas a ser estudiadas sean todavía limitadas.

Estudios de asociación global del genoma

Durante la última década, los avances en genética clínica han estado guiados por los estudios de asociación global del genoma –*genome-wide association study* (GWA)–. El diseño consiste en comparar la frecuencia de todos los marcadores genéticos del genoma asequibles a la investigación entre un grupo de individuos que no tienen determinada enfermedad o fenotipo y un grupo de individuos positivos para la enfermedad o fenotipo que se quiere estudiar. Las diferencias significativas entre uno y otro grupo permiten establecer hipótesis respecto a la relación entre la región del genoma identificada y el carácter sobre el cual se investiga. La tecnología de *microarray* ha posibilitado este tipo de estudios, al permitir genotipar paralelamente miles de variantes. Hasta 2008, dicha técnica se limitaba a la identificación de SNP, pero las técnicas más recientes permiten un genotipado simultáneo de SNP y VNC. Conviene recordar que los estudios de GWA no necesariamente identifican el gen, sino que identifican un *loci* de distintas regiones del genoma que incluyen varios genes.

Los GWA, a pesar de su complejidad, abren grandes expectativas tanto para la comprensión de la arquitectura genética de las enfermedades complejas como para la identificación de los genes implicados en cada caso. Aunque los GWA se hallan, probablemente, en una fase inicial, ya han aportado importantes informaciones que están gestando cambios radicales en el panorama. No obstante, los GWA deben afrontar diversos problemas metodológicos:

- Definición del fenotipo. Es preciso que el trastorno o carácter hereditario, motivo de estudio, esté claramente definido.
- Frecuencia de la variante en la población general. Cuando una variante es muy frecuente, la obtención de resultados significativos requiere muestras de gran tamaño.
- Magnitud de efecto de la variante. Una variante con alta expresividad requerirá muestras de menor tamaño, pues, al tener una representación mucho mayor en el grupo de estudio que en el grupo control, fácilmente se podrán hallar diferencias estadísticamente significativas.
- Procedencia de las muestras. La función de los genes de susceptibilidad puede variar según grupos étnicos a causa de las variaciones alélicas ancestrales entre distintos grupos de población, y, por este motivo, generar falsos positivos o falsos negativos.
- Una región, especialmente si es de gran tamaño, puede albergar concomitantemente variantes de bajo efecto y variantes de alto efecto, lo que puede ser un factor de confusión.
- A pesar de su enorme interés, las estimaciones de riesgo basadas en GWA no dejan de ser apreciaciones relativamente simplistas, pues no alcanzan a tomar en consideración la interacción gen-gen y gen-entorno.

Para la mayoría de enfermedades estudiadas, el exceso de hallazgos que se están obteniendo crea problemas de interpretación. En lugar de hallar algún o unos pocos *loci*, más o menos específicos para cada enfermedad, se están encontrando muchos más de los esperados, una parte considerable de los cuales era totalmente insospechada de acuerdo con los conocimientos fisiopatológicos para determinada enfermedad. Ello plantea la indagación de nuevas hipótesis patogenéticas [18].

Tecnología de secuenciación de nueva generación

La metodología utilizada en los GWA viene siendo la técnica de *microarray*, lo que significa que se re-

quiere un conocimiento *a priori* del genoma. Por tanto, sólo pueden tomarse en consideración las variantes genéticas previamente catalogadas, lo que comporta que no se detecten variantes muy raras, de frecuencia < 1% de la población. Por ello se vislumbra en un futuro muy próximo la incorporación de nuevas técnicas de secuenciación de nueva generación, que permiten conocer de forma masiva la secuencia de nucleótidos de cada uno de los exones de cada gen, es decir, de todo el exoma, e incluso del genoma completo [19]. La imagen más clarificadora es imaginar un libro donde está escrito, letra a letra, el código genético completo.

Una cuestión relevante que surge es diferenciar los cambios patogénicos entre los millones de diferencias que aparecen en la secuencia del genoma humano de referencia. A pesar de la complejidad técnica, computacional e interpretativa, ya se han identificado genes responsables de enfermedades recesivas y pacientes con una única mutación afectados de una enfermedad dominante. Como ejemplo, se describió el gen *MLL2*, causante del síndrome de Kabuki, trastorno congénito con múltiples anomalías, discapacidad intelectual y baja sociabilidad [20]. Este tipo de análisis, que despierta grandes expectativas, está revolucionando la estrategia para la búsqueda de genes candidatos.

Paradigmas nosológicos

Variante rara/enfermedad rara (modelo mendeliano)

Es el modelo clásico de enfermedad de etiología genética: una enfermedad, un gen. Dentro de los TND, es el modelo propio de las enfermedades o síndromes genéticos asociados a discapacidad intelectual o autismo, los cuales, tal como se ha expuesto anteriormente, se rigen por la genética mendeliana. Obviamente, las variantes genéticas asociadas a cada entidad tienen una elevada magnitud de efecto, son de gran tamaño y tienen una elevada tasa de mutaciones *de novo*, esporádicas o recurrentes.

Variante común/enfermedad común

Esta hipótesis, propuesta por Lander en 1996 [21], afirma que la mayor parte de diferencias genéticas entre dos individuos escogidos aleatoriamente son SNP antiguos y muy frecuentes –presentes en más del 5% de la población–, a los cuales Lander les atribuyó una parte del riesgo genético. Los SNP frecuentes, a pesar de desempeñar un papel indiferente o favorable para la supervivencia, al menos en

teoría, pueden tener efectos nocivos leves o ambivalentes (por ejemplo, preservar la grasa corporal durante períodos históricos de carencia alimentaria, pero favoreciendo la obesidad en la era de la opulencia alimentaria). Puesto que la búsqueda de un gen para cada enfermedad generó escasos resultados, era plausible pensar que las enfermedades comunes podrían estar determinadas por el efecto acumulativo de varios genes. De hecho, ciertos datos apoyan fuertemente dicha hipótesis. Por un lado, la constatación del fenotipo autista ampliado –rasgos autistas en familiares de pacientes con TEA– queda muy bien explicada por el efecto aditivo de un mayor o menor número de genes comunes. Por la misma razón se puede entender la observación de cuadros subclínicos en la práctica totalidad de trastornos.

Durante gran parte de la primera década del siglo actual, este paradigma ha acaparado el campo de la investigación genética en psiquiatría. El desarrollo de la genética, y singularmente la puesta en marcha de los GWA, al permitir comparar más de un millón de SNP, parecía abrir interesantes expectativas para confirmar la teoría de variante común/enfermedad común. No obstante, los resultados han sido francamente decepcionantes, pues se ha podido estimar que la influencia genética de estos genes no supera el 5% [22], lo que es frustrante si se toma en consideración que los estudios en gemelos sugieren una heredabilidad del 90%.

Variante rara/enfermedad común

El relativo fracaso de los estudios basados en variantes frecuentes, preferentemente SNP, ha dejado al descubierto una parte muy importante de la heredabilidad de los trastornos comunes. Todo el trabajo de investigación actual, y de los próximos años, está orientado a la búsqueda de la heredabilidad oculta, opaca todavía a la tecnología genética más avanzada. Las hipótesis de trabajo que se han planteado para seguir avanzando son:

- Implicación de variantes raras con una magnitud de efecto mayor que las variantes frecuentes, pero difíciles de detectar, puesto que su estudio requiere muestras de gran tamaño.
- El modelo variante común/enfermedad común puede conservar cierta validez, pero queda por identificar un considerable número de variantes (SNP o VNC de tamaño muy pequeño), que podría incrementar aditivamente la magnitud de efecto hallada hasta el presente.
- Mecanismos de interacción intergénica (gen-gen).
- Mecanismos epigenéticos.

Estas explicaciones no son necesariamente excluyentes y hasta el presente están aportando prometedores avances.

Avances en los estudios de las variantes en el número de copias

Los estudios basados en SNP han dado paso a que las VNC estén acaparando, en los últimos años, un gran interés tanto para descifrar los mecanismos de las enfermedades genéticas complejas, como para entender la diversidad propia de la población [23].

A pesar de que las VNC aparecen en el genoma con menor frecuencia que los SNP, son una fuente de variabilidad genética mucho mayor. Esto se explica porque la carga de cambios en la secuencia de nucleótidos en uno u otro tipo de variante es mucho mayor en las VNC que en los SNP. Ello se debe al mayor tamaño de las VNC, y también a la suma de cambios de secuencia en muchas VNC de pequeño tamaño, pero de elevada frecuencia. La variabilidad genética global atribuible a todas las VNC es 100 veces mayor que la que se puede imputar a los SNP [24].

Las características de las VNC que son de interés para el estudio de las enfermedades mentales son: la frecuencia, la tasa de mutabilidad, el tamaño y el tipo de VNC (delección o duplicación).

Las variantes raras influyen negativamente en la selección natural, lo que explica su baja expansión entre la población; sin embargo, han perdurado en el *pool* genético merced a mutaciones recurrentes. De ello se infiere que individualmente tengan, respecto a los trastornos mentales complejos, mayor magnitud de efecto que las variantes frecuentes.

El comportamiento distinto de las variaciones frecuentes respecto a las raras permite entender los dos modelos, alternativos y complementarios, para explicar la relación entre VNC y TND. El modelo derivado de variantes raras, preferentemente de gran tamaño, con elevada tasa de mutaciones e importante magnitud de efecto (modelo variante rara/enfermedad común). El otro modelo estaría ligado a variaciones frecuentes, de pequeño tamaño, estables evolutivamente y cuya influencia genética estaría determinada por la influencia aditiva de un considerable número de variantes con baja magnitud de efecto (modelo variante común/enfermedad común).

En la población general, entre un 65-80% de individuos son portadores de alguna VNC de un tamaño alrededor de 100 kb, en tanto que el 1% de individuos tiene, por lo menos, una VNC mayor de

1 Mb [25]. Contempladas individualmente, el 71% de las VNC > 100 kb son raras (presentes en menos del 1% de la población); incluso algunas VNC > 500 kb es posible que sólo se hayan observado en un único individuo [26]. La conclusión de estos datos es que las VNC raras son de mayor tamaño que las VNC frecuentes, contienen más genes y son de carácter patológico.

Se ha podido determinar que en trastornos graves como el autismo, la discapacidad intelectual y la esquizofrenia, existe una mayor carga de VNC que en otros TND más leves [27]; además, predominan las VNC de gran tamaño con elevado grado de mutaciones *de novo* [28].

Otro aspecto relevante de las VNC es que las delecciones tienen un impacto mayor que las duplicaciones, lo que da a entender que la ausencia de material genético es más deletérea que el exceso [29]. Un dato a favor del efecto más desfavorable para las delecciones se constata por el hecho de que las duplicaciones vinculadas a TND tienden a ser de gran tamaño (> 500 kb), en tanto que las delecciones 'patológicas' tienden a ser de menor tamaño (30-500 kb) [30]. Ello manifiesta que en una delección basta una cantidad relativamente pequeña de material genético alterado para tener repercusión patológica. Incluso en algunas VNC se ha podido determinar para la delección un fenotipo distinto, y obviamente más grave, que para la duplicación. Por ejemplo, la duplicación recíproca de la delección responsable del síndrome de Smith-Magenis [31] y del síndrome de Williams [32] no da lugar a manifestaciones clínicas, o éstas son más leves o inespecíficas.

Los *loci* asociados a VNC tienen una expresividad variable tanto cuantitativamente –mayor o menor gravedad del fenotipo– como cualitativamente (tipo de fenotipo). En algunos casos, determinada VNC específica es suficiente para generar un conjunto de síntomas que conforman un síndrome. Por ejemplo, la delección 22q11.2 siempre se asocia al síndrome velocardiofacial. Esto es propio, como ya se ha citado, de los trastornos con herencia mendeliana, en los que la variación genética tiene una expresividad determinante. Basta un único gen con la variante específica para generar la enfermedad.

Pero, en el caso de los TND frecuentes, no se detecta una magnitud de efecto suficiente para que una variante única determine, por sí misma, todo el cuadro clínico. En este sentido, un *loci* de gran interés es la microdelección/microduplicación 16p11.2. La delección, tal como ya se ha comentado en el párrafo anterior, suele asociarse a fenotipos más graves. Los fenotipos hallados en la delección corresponden a rasgos dismórficos asociados a cuadros

graves de discapacidad intelectual y autismo con obesidad [33]. Por el contrario, la duplicación recíproca no comporta un fenotipo dismórfico ni autismo grave con obesidad, aunque sí se detectan, pero en un grado más leve, discapacidad intelectual y autismo. Además, la duplicación, a diferencia de la deleción, puede asociarse a esquizofrenia, epilepsia y, curiosamente, bajo peso [34]. Estos datos son aparentemente contradictorios, pues en algunos aspectos coinciden los fenotipos de la duplicación y la deleción; pero, en otros, los fenotipos son cualitativamente distintos o incluso opuestos. Todo ello lleva a sugerir que la tasa de material genético tiene un papel determinante en el fenotipo. Una posible explicación de este peculiar comportamiento de la variante 16p11.2, también observado en otras variantes, sería que ciertas funciones celulares son sensibles a un intervalo crítico de material genético, por debajo o por encima del cual no se activarían. Entonces ocurriría que para dichas funciones tanto la duplicación como la deleción –o ausencia de material genético– tendrían consecuencias similares. En cambio, otras funciones celulares dependerían únicamente de un umbral mínimo de material genético, en cuyo caso podrían estar afectadas por la deleción, pero no por la duplicación [35].

Modelo del doble impacto (*two hit*)

El modelo del doble impacto fue propuesto por Knudson et al en 1973 [36] para ofrecer una explicación a la multicausalidad del cáncer, genética por una parte, pero también determinada por factores ambientales, mutaciones aleatorias o mecanismos genéticos adicionales. La teoría propone que se puede heredar una mutación con capacidad oncogénica; sin embargo, ésta no se expresará si no se altera el alelo homólogo –gen supresor–, que, en condiciones normales, anula dicha capacidad. O sea, si se pierde la capacidad compensatoria del alelo homólogo, se desarrolla el tumor. La aparición del tumor dependería, por tanto, de dos genes: el gen tumoral y la mutación del alelo homólogo cuya capacidad supresora ha sido desactivada.

Esta teoría, básica para la comprensión de las enfermedades tumorales, también ha sido aplicada en los últimos años a la interpretación de algunas enfermedades psiquiátricas; si bien en este terreno, al estar involucradas variantes raras del genoma, la investigación es mucho más compleja.

Cuando se identifica una alteración genética en un individuo con determinado fenotipo, resulta enojoso confirmar una relación causal entre la alte-

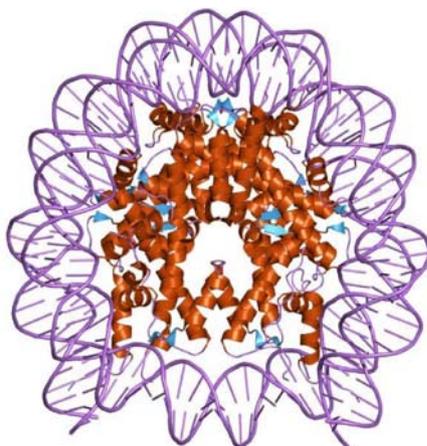
ración y el fenotipo. Esta situación se hace especialmente compleja cuando una misma variante genética concurre tanto en pacientes con determinado trastorno como en individuos sanos, tanto si pertenecen a una misma familia, como si no tienen relación alguna. Existen, entre los TND, diversos ejemplos que pueden ilustrar esta situación.

La deleción 22p11.2, responsable del síndrome velocardiofacial, se asocia, en algunos pacientes, a esquizofrenia [37]. Pero se ha podido observar que, precisamente, cuando la deleción 22p11.2 incluye el gen *PIK4CA*, es cuando el síndrome velocardiofacial se asocia a psicosis [38]. Ello da a entender que la acción adicional de este gen es condición necesaria para que el síndrome velocardiofacial esté asociado a esquizofrenia.

La hipótesis del doble impacto ha sido estudiada en una selección de pacientes con la microdeleción 16p12.1 [39]. Los rasgos fenotípicos de estos pacientes podían incluir: retraso del desarrollo, trastorno del aprendizaje, retraso en el lenguaje, rasgos faciales y dismórficos, alteraciones esqueléticas, retraso del crecimiento, microcefalia, cardiopatía congénita, convulsiones, sintomatología psiquiátrica y conductual, e hipoacusia. La presencia de manifestaciones clínicas tan variables sugiere que la microdeleción 16p12.1 no es sindrómica. Cuando se examinó si los individuos con esta microdeleción presentaban otras anomalías cromosómicas de gran tamaño (> 500 kb), se identificó que seis de 20 individuos (30%) de una misma cohorte tenían una alteración adicional (doble impacto). Además, se vio que la concurrencia de otras VCN de gran tamaño –potencialmente responsables de un segundo impacto– era 7,5 veces mayor en pacientes con la microdeleción 16p12.1 que en individuos con otra VNC (deleción o duplicación) de gran tamaño. Adicionalmente, estos autores pudieron comprobar que los pacientes a los que se les suponía un segundo impacto mostraban manifestaciones más graves o variadas. Lo que pondrían en evidencia estos datos es que, ante determinada variante –en este caso la microdeleción 16p12.1–, la emergencia de diversos fenotipos dependería de la presencia de otras VNC.

Las ideas que se infieren del modelo del doble impacto son enormemente sugestivas. Por un lado, ofrecen una explicación razonable al hallazgo de una misma variante en individuos sanos y en pacientes con determinado fenotipo; pero también permiten explicar la variabilidad fenotípica que se observa en pacientes portadores de una misma alteración genética. Obviamente, el problema conceptual, mal resuelto, de la comorbilidad puede encontrar una respuesta en el modelo del doble impacto.

Figura 2. Cadena de ADN rodeando una histona (licencia Creative Commons).



Mecanismos epigenéticos

Al margen del influjo derivado del código genético, existen influencias externas, ajenas al genoma, que intervienen decisivamente en la expresión de los genes sin que varíe la secuencia de ADN. El estudio de esta vertiente de la genética se denomina epigenética. Inicialmente, la epigenética alcanzó un enorme interés para comprender la intervención de mecanismos ambientales en el desarrollo de procesos cancerígenos. Pero, en la última década, la epigenética representa también una vertiente muy interesante para el estudio de las enfermedades mentales.

Partiendo de un supuesto antagonismo genética-ambiente, las teorías psicológicas clásicas contemplan que una parte o la totalidad de la etiología de los trastornos se explica por mecanismos ambientales de tipo emocional. Por el contrario, la epigenética interpreta la influencia ambiental como un factor involucrado de modo indisoluble en los mecanismos biológicos, que actúa como modulador de la expresividad de los genes.

El ADN, ubicado en el núcleo de las células, se encuentra enroscado, como un hilo a un carrete, a grupos de proteínas llamadas histonas; y todo ello empaquetado en los cromosomas. La combinación de ADN e histonas se denomina cromatina. El ADN puede estar más o menos enroscado a las histonas, lo que condiciona un estado de mayor o menor condensación de la cromatina (Fig. 2). Una cromatina laxa, con un ADN poco unido a las histonas, permite, mediante el estímulo molecular apropiado,

activar la transcripción de cadenas de ARN, las cuales, a su vez, codifican proteínas específicas. Por el contrario, una cromatina densa, con un ADN fuertemente ceñido a las histonas, tiende a silenciar los genes. El estado de condensación de la cromatina viene regulado por unas señales: acetilación/desacetilación de la histona, metilación de la histona y metilación del ADN. El estado de metilación o acetilación está mediado, a su vez, por diversas enzimas, entre las que tienen un papel destacado la histona acetiltransferasa, la histona deacetilasa y las metiltransferasas del ADN. La acetilación de la histona permite la expresión del gen, la metilación de la histona puede actuar como silenciador o liberador del gen, y la metilación del ADN actúa como bloqueador. Gráficamente, se podría comparar estas enzimas a borradores y lapiceros. Unas borran funcionalmente el código genético y otras permiten la escritura del código genético.

La función celular se entiende, por tanto, como un 'diálogo' constante entre el genoma y su entorno. Las modificaciones epigenéticas de las proteínas histonas son generalmente transitorias y fácilmente reversibles. Por el contrario, las modificaciones epigenéticas del ADN –en especial, su metilación– tienden a ser más estables y están ligadas a influencias ambientales duraderas, como los efectos de la experiencia temprana o el aprendizaje. Aunque la metilación del ADN parece ser la candidata ideal para explicar los efectos sostenidos de la experiencia temprana, sus modificaciones epigenéticas ni son totalmente estables, ni son exclusivas. Además de la influencia del ambiente, también intervienen alteraciones del genoma en regiones reguladoras del mecanismo epigenético, que afectan al proceso de metilación y la modificación de histonas, y, en consecuencia, modifican la expresión de genes [40].

Tal vez la cuestión más importante sea las expectativas que abre la epigenética sobre cuestiones cruciales en neurociencias y en salud mental. Nestler et al han puesto en evidencia que, en lugares específicos del genoma, existe una fuerte tendencia a modificaciones epigenéticas, asociada al estrés crónico o a la exposición repetida a psicoestimulantes [41]. Otros estudios han sugerido modificaciones epigenéticas en el ser humano en respuesta a variaciones en las interacciones entre los progenitores y los hijos [42]. Los malos tratos infantiles, con independencia del estado psiquiátrico, predecían el estado de metilación del ADN en la región promotora del gen *NR3C1* (receptor glucocorticoide neuronal). Estos procesos también podrían explicar las discordancias observadas entre gemelos monocigotos a partir de distintas experiencias capaces de modifi-

car de forma diferente las marcas epigenéticas en lugares específicos del genoma [43]. Entre las causas de los trastornos del aprendizaje y del lenguaje se hallan mutaciones en genes de las metilasas y modificaciones de las histonas que influyen negativamente en el proceso epigenético. Curiosamente, los defectos genéticos producidos por la modificación de las histonas han sido reversibles en animales [44].

Aportaciones de la genética a la nosología de los trastornos mentales

Como se ha destacado, la nueva versión del DSM se enfrenta a dos incoherencias del modelo que lo cuestionan radicalmente. Por un lado, la conceptualización categórica de los trastornos, incompatible con la evidencia clínica de la observación de gran cantidad de casos subumbrales y la constatación de fenotipos ampliados en familiares de pacientes.

La nueva genética permite avanzar hacia un nuevo modelo, donde encaja muy bien el carácter a la vez dimensional y categórico para un mismo trastorno. Así lo puede atestiguar la concurrencia en determinado fenotipo de variantes genéticas raras, de gran tamaño, de alta penetrancia y con elevada magnitud de efecto, junto con variantes frecuentes y de efecto aditivo. Las primeras serían responsables de la tendencia categórica del trastorno, y las segundas, del aspecto dimensional. El extremo categórico son los trastornos de herencia mendeliana, mientras que el extremo del modelo dimensional sería el vinculado al efecto aditivo de muchos variantes con baja magnitud de efecto.

Igualmente, la comorbilidad, tal como se ha contemplado hasta el presente, se ve desbordada por la genética. Ya no se pretende hallar un –o unos– genes específicos y determinantes para cada trastorno, puesto que emerge fuertemente la evidencia de que distintos trastornos comparten genes, mecanismos moleculares, aspectos cognitivos y, obviamente, síntomas clínicos. En consecuencia, la comorbilidad no es más que un artefacto, implícito en el modelo categórico, en el que se han adoptado unos límites y separación entre los trastornos que carecen de correlato en la naturaleza. La nueva genética abre las puertas a una nueva nosología, que incuestionablemente deberá quedar reflejada en las nuevas clasificaciones de las enfermedades mentales.

Bibliografía

- Tooby J, Cosmides L. On the universality of human nature and the uniqueness of the individual: the role of genetics and adaptation. *J Pers* 1990; 58: 17-67.
- Artigas J. ¿Sabemos qué es un trastorno? *Rev Neurol* 2011; 52 (Supl 1): S59-69.
- Hudziak JJ, Faraone SV. The new genetics in child psychiatry. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49: 729-35.
- American Psychiatric Association. DSM-5 Development. URL: <http://www.dsm5.org>.
- Aragona M. The concept of mental disorder and the DSM-V. *Dial Phil Ment Neurol Sci* 2009; 2: 1-14.
- Hyman SE. The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* 2010; 6: 155-79.
- Aragona M. The role of comorbidity in the crisis of the current psychiatric classification system. *Philos Psychiatr Psychol* 2009; 16: 1-11.
- Lubs HA. A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 1969; 21: 231-44.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Bero A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 1998; 280: 1077-82.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928-33.
- The International HapMap Consortium. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNP. *Nature* 2007; 449: 851-62.
- dbSNP. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>.
- Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, et al. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004; 305: 525-8.
- Iafate AJ, Feuk L, Rivera MN, Listewnik ML, Donahoe PK, Qi Y, et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004; 36: 949-51.
- Boyko AR, Williamson SH, Indap AR, Degenhardt JD, Hernández RD, Lohmueller KE, et al. Assessing the evolutionary impact of amino acid mutations in the human genome. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000083.
- Stone EA, Sidow A. Physicochemical constraint violation by missense substitutions mediates impairment of protein function and disease severity. *Genome Res* 2005; 15: 978-86.
- Sturtevant AH. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *J Exp Zool* 1913; 14: 43-59.
- Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *J Clin Invest* 2008; 118: 1590-605.
- Hurd PJ, Nelson CJ. Advantages of next-generation sequencing versus the microarray in epigenetic research. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2009; 8: 174-83.
- Ng SB, Bigam AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010; 42: 790-3.
- Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996; 274: 536-9.
- Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet* 2001; 17: 502-10.
- Gu W, Zhang F, Lupski JR. Mechanisms for human genomic rearrangements. *Pathogenetics* 2008; 1: 4.
- Lupski JR. Genomic rearrangements and sporadic disease. *Nat Genet* 2007; 39 (Suppl 7): S43-7.
- Itsara A, Cooper GM, Baker C, Girirajan S, Li J, Absher D, et al. Population analysis of large copy number variants and hotspots of human genetic disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 148-61.
- Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 749-64.
- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 2011; 43: 838-46.

28. Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2012; 160C: 118-29.
29. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. *Genet Med* 2011; 13: 777-84.
30. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010; 466: 368-72.
31. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CM, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 633-49.
32. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, Del Campo M, Bamforth S, et al. Severe expressive language delay related to duplication of the Williams-Beuren loci. *N Engl J Med* 2005; 353: 694-701.
33. Walters RG, Jacquemont S, Valsesia A, De Smith AJ, Martinet D, Andersson J, et al. A new highly penetrant form of obesity due to deletions on chromosome 16p11.2. *Nature* 2010; 463: 671-5.
34. Jacquemont S, Reymond A, Zufferey F, Harewood L, Walters RG, Kutalik Z, et al. Mirror extreme BMI phenotypes associated with gene dosage at the chromosome 16p11.2 locus. *Nature* 2011; 478: 97-102.
35. Harvard C, Strong E, Mercier E, Colnaghi R, Alcántara D, Chow E, et al. Understanding the impact of 1q21.1 copy number variant. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 54.
36. Knudson AG, Strong LC, Anderson DE. Heredity and cancer in man. *Prog Med Genet* 1973; 9: 113-58.
37. Mir I, Gabau E, Artigas J, Calvo R. Esquizofrenia y síndrome velocardiofacial. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 476-7.
38. Jungerius BJ, Hoogendoorn ML, Bakker SC, Van't Slot R, Bardoel AF, Ophoff RA, et al. An association screen of myelin-related genes implicates the chromosome 22q11 *PIK4CA* gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2008; 13: 1060-8.
39. Girirajan S, Rosenfeld JA, Cooper GM, Antonacci F, Siswara P, Itsara A, et al. A recurrent 16p12.1 microdeletion supports a two-hit model for severe developmental delay. *Nat Genet* 2010; 42: 203-9.
40. Metivier R, Gallais R, Tiffoche C, Le Péron C, Jurkowska RZ, Carmouche RP, et al. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature* 2008; 452: 45-50.
41. Renthall W, Maze I, Krishnan V, Covington HE 3rd, Xiao G, Kumar A, et al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emotional stimuli. *Neuron* 2007; 56: 517-29.
42. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci* 2009; 12: 342-8.
43. Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, Smith AC, Fei YL, Nishikawa J, et al. Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1317-25.
44. Smith SD. Approach to epigenetic analysis in language disorders. *J Neurodev Disord* 2011; 3: 356-64.

The genetic bases of neurodevelopmental disorders

Summary. In the last decade, progress made in genetics is questioning the current implicit nosological model in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revision* (DSM-IV-TR) and the International Classification of Diseases, tenth revision. Both the categorical nature and the comorbidity detected on applying diagnostic criteria become unsustainable in the light of the genetic architecture that is emerging from studies being conducted on the genetics of mental disorders. The classical paradigms—one gene for one disease— or even a specific distinctive genetic pattern for each condition, are concepts restricted to specific cases. In this review the objective is to describe the current scenario that has arisen following the latest advances in genetics. The lines of work being traced by research both in the present and in the near future include: the identification of variations in the number of copies (both frequent and rare), indiscriminately linked to different disorders; the concurrence of multiple variants for a single disorder; the double hit phenomenon; and epigenetic modulation. The new version of the DSM, fully aware of the deficiencies in the current model, will mark a turning point that, while somewhat timid, is decidedly oriented towards incorporating a dimensional conception of mental disorders.

Key words. 16p12.1 microdeletion. Autism. Comorbidity. Complex mental disorders. Copy number variation. Dimensionality. DSM 5. Genetics of neurodevelopment. Inheritance. Intellectual disability. Neurodevelopmental disorders. Schizophrenia. Single-nucleotide polymorphisms.