

Genotipado a gran escala en la investigación del trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad

M. Bayés^a, J.A. Ramos^b, B. Cormand^c, A. Hervás-Zúñiga^d, M. del Campo^e, E. Duran-Tauleria^f,
M. Ribasés^b, E. Vilella-Cuadrada^g, Y. de Diego-Otero^h, M. Casas-Brugué^b, X. Estivill^a

LARGE-SCALE GENOTYPING IN RESEARCH INTO AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

Summary. Introduction and development. Autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are two neuropsychiatric disorders beginning in childhood that present a high degree of familial aggregation. ASD is characterised by social interaction and communication disorders, whereas patients with ADHD display persistent inattention and/or hyperactive-impulsive behaviour. With the exception of a few cases of autism in which cytogenetic anomalies or mutations have been reported in specific genes, the aetiology of these diseases remains unknown. This is a group of multifactorial diseases with several genes having a lesser effect and there is also an environmental component. Genetic linkage studies have pointed to about 20 chromosomal regions that could well contain genes that grant susceptibility to autism, to ADHD or to both disorders. The challenge to researchers lies in the clinical characterisation, recruitment of patients with ASD and ADHD, gene dosage quantification studies, comparative genomic methylation and hybridisation in order to identify chromosomal rearrangements in patients with autism and severe mental retardation. Conclusions. Genotyping large SNP-type collections that are potentially functional in genes that are candidates for these disorders, based on pharmacological, biochemical and neuropathological data together with that coming from animal models and linkage studies in a wide collection of samples from patients and controls, will enable us to identify the genetic components of these pathologies and to define their biological foundations. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S187-90]

Key words. Attention deficit. Autism. Genetic psychiatry. Genetic susceptibility. Genotyping. Hyperactivity.

BASE GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMUNES

En los últimos años existe un creciente interés en el estudio de las bases genéticas de las enfermedades comunes de la población, como la diabetes y el asma, que presentan formas de herencia compleja, con múltiples genes de efecto menor que, junto a factores ambientales, determinan el desarrollo de la enfermedad y a menudo también la respuesta al tratamiento farmacológico.

La secuenciación del genoma humano ha proporcionado las herramientas moleculares necesarias para discernir la base genética de las enfermedades complejas mediante estudios de asociación con pacientes. Hasta la fecha se han identificado cerca de 8 millones de polimorfismos del tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>), una quinta parte de los cuales han sido validados. Algunos de estos SNP provo-

can cambios de aminoácido en la proteína o alteraciones del patrón de *splicing* o de expresión de los genes y, por lo tanto, son candidatos a producir un fenotipo clínico. Se estima que los SNP situados en secuencias génicas son responsables de un 85% de la variabilidad genética en humanos. Esta variabilidad es en buena medida responsable de la susceptibilidad de los individuos a enfermedades y de la respuesta diferencial a las terapias. Paralelamente al descubrimiento de SNP se han desarrollado distintos sistemas para su genotipación a gran escala, baratos, robustos y altamente automatizables [1]. La explotación de todos estos recursos por los distintos grupos investigadores permitirá la identificación de genes implicados en enfermedades complejas con una enorme rapidez. El conocimiento de las variantes génicas asociadas a fenotipos patológicos será utilizado como un elemento predictivo del riesgo de padecer la enfermedad y también para confeccionar las estrategias terapéuticas más adecuadas.

Los reordenamientos cromosómicos estructurales afectan a uno de cada 500 individuos de la población general. Además, hay un gran número de reordenamientos genómicos mediados por duplicaciones segmentarias, que no se detectan debido a limitaciones de las técnicas citogenéticas. Existen evidencias recientes de la implicación de mutaciones genómicas en la etiología de diversas patologías que incluyen enfermedades monogénicas, síndromes de genes contiguos y enfermedades complejas [2]. La clínica de estas enfermedades/síndromes sugiere que los reordenamientos genómicos podrían ser responsables de patologías tan comunes como el retraso mental, la infertilidad o alteraciones psiquiátricas.

ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

Existen evidencias epidemiológicas suficientes para afirmar que la susceptibilidad a desarrollar muchos trastornos psiquiátricos

Aceptado: 30.01.05.

^a Programa de Genes y Enfermedades. Centre de Regulació Genòmica (CRG). Barcelona. ^b Servicio de Psiquiatría. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ^c Departamento de Genética. Facultad de Biología. Universitat de Barcelona. Barcelona. ^d Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil. Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa, Barcelona. ^e Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona. ^f Unidad de Investigación Respiratoria y Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona. ^g Hospital Psiquiàtric Universitari Institut Pere Mata. Reus, Tarragona. ^h Fundació IMABIS. Hospital Universitari Carlos Haya. Málaga.

Correspondencia: Dra. Mònica Bayés. Programa de Genes y Enfermedad. Centro de Regulación Genómica (CRG). Pg. Marítim, 37-49. E-08003 Barcelona. E-mail: monica.bayes@crge.es

El trabajo de los investigadores de esta revisión está financiado por el Programa Ramón y Cajal del Ministerio de Educación y Ciencia, y por parte de la Red de Grupos de Psiquiatría Genética del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (G03/184), el Departament d'Universitats i Societat de la Informació de la Generalitat de Catalunya, y 'Genoma España' (CeGen).

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

tiene un componente genético importante, con modelos de herencia poligénicos (debidos a múltiples genes) o multifactoriales (múltiples genes que interactúan con el ambiente). Pero la penetrancia incompleta, la heterogeneidad genética y la presencia de fenocopias complican los estudios de asociación. Diversos autores han sugerido que la identificación de endofenotipos en los pacientes (caracteres cuantificables de un síndrome) permitirá superar algunas de las dificultades actuales [3]. En este sentido, los investigadores clínicos juegan un papel crítico en la caracterización fenotípica de los individuos. Un ejemplo reciente es la asociación hallada entre los potenciales evocados auditivos (P50) y polimorfismos en el gen *CHRNA7* para la esquizofrenia [4].

A diferencia de la mayoría de trastornos psiquiátricos como la depresión y el trastorno bipolar, el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) se inician en la infancia y ello constituye un criterio diagnóstico para ambos trastornos. Asimismo, son 3-4 veces más frecuentes en niños que en niñas. Por otra parte, algunas de las disfunciones del autismo y del TDAH se sitúan en extremos opuestos de un continuo de gravedad de los síntomas. Los niños autistas presentan en muchas ocasiones síntomas de hiperactividad e impulsividad, pudiendo existir por tanto, comorbilidad y solapamiento fenotípico a nivel neurocognitivo y de conducta.

Trastorno del espectro autista (TEA)

El TEA (OMIM 209850) es un trastorno generalizado del desarrollo de origen neuropatológico. El diagnóstico es clínico y se basa en las alteraciones de la interacción social, problemas de la comunicación, y por presentar un repertorio restringido de las actividades e intereses (DSM-IV-TR) [5]. Los síntomas aparecen durante los primeros tres años de vida y se estima que afecta a 5 de cada 10.000 individuos [6].

La disfunción neurobiológica en el TEA es evidente dado la elevada frecuencia de retraso mental en los pacientes (75% de los casos), crisis epilépticas (15%) y alteraciones en el electroencefalograma (20-50%). Los pacientes presentan mayor incidencia de anomalías físicas, persistencia de reflejos primitivos y signos neurológicos blandos, como hipotonía y falta de coordinación motriz. En el TEA se han identificado anomalías anatómicas en varias áreas del cerebro, que incluyen el cerebelo, los lóbulos frontales, los lóbulos parietales, el hipocampo y la amígdala. En términos de neuropatología, los pacientes presentan una disminución del número de células de Purkinje en el córtex cerebelar.

Un tercio de los niños autistas tienen niveles incrementados de serotonina plasmática y se ha evidenciado que algunos síntomas autísticos mejoran mediante el consumo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Diversos datos bioquímicos, farmacológicos y neuropatológicos indican anomalías en la vía dopaminérgica. Estudios químicos e histoquímicos sugieren que el neurotransmisor acetilcolina podría estar implicado en el autismo. Diversos estudios han demostrado que los factores genéticos tienen un papel importante en la etiología de la enfermedad, y actualmente se acepta que presenta una herencia oligogénica, en el que entre dos y diez genes interactuarían de modo epistático [7]. La concordancia entre gemelos es del 60-80% en el caso de gemelos monozigóticos y del 10-20% en dizigóticos y el riesgo de recurrencia en hermanos de afectados es 100 veces superior respecto al de la población normal [8]. Se ha sugerido que algunos factores ambientales como la rubéola congénita, el consumo de alcohol o medicamentos durante el

embarazo, o la vacuna del sarampión-paperas-rubéola, podrían contribuir al desarrollo del autismo.

El TEA se asocia en algunos casos a diversas enfermedades monogénicas, como la esclerosis tuberosa, la fenilcetonuria y el síndrome del cromosoma X frágil. Además, se han identificado anomalías cromosómicas en un 5-10% de los pacientes con autismo, siendo la más común la herencia por vía materna de duplicaciones del cromosoma 15q11-13, que se calcula que se da en un 3% de los casos e incluye la región crítica de los síndromes de Prader-Willi y de Angelman [9]. La presencia de esta duplicación se ha asociado específicamente a un subgrupo de pacientes con inestabilidad, ansiedad y mayor riesgo de epilepsia. A estas anomalías le siguen en frecuencia las translocaciones e inversiones del cromosoma 7 y las deleciones en 2q37. En la mayoría de los casos, el TEA no se asocia a una etiología médica reconocida.

Los estudios globales de ligamiento genómico en familias con TEA han identificado un gran número de regiones sugestivas de ligamiento, concentrándose las señales más consistentes en los cromosomas 2q, 3q, 13q, 16p y 17q [10]. Se han realizado estudios exhaustivos de varios genes candidatos situados en 7q31, hallándose mutaciones en *WNT2* en dos hermanos autistas y en *FOXP2* en una familia con trastornos del lenguaje. Otros investigadores han encontrado ligamiento genético entre el autismo y un polimorfismo genético en un receptor de glutamato (*GRIK2*) situado en el cromosoma 6p21 [11].

En la actualidad se han publicado más de 50 estudios de asociación con genes candidatos en pacientes autistas [12]. Las variantes que han mostrado asociaciones más significativas incluyen un polimorfismo en la región promotora del transportador de serotonina *SLC6A4* y una inserción de 19 pares de bases en la región promotora del gen de la dopamina- β -hidroxilasa (*DBH*). Hay también estudios que sugieren una asociación del autismo con diversos SNP en los genes *GABRB3* y *UBE3A*, ambos situados en 15q11-13, en la región implicada en los síndromes de Prader-Willi y Angelman. Recientemente, se han encontrado cuatro SNP no sinónimos en el gen *cAMP-GEFII*, situado en 2q, que cosegregan con el fenotipo autista en cinco familias y que no están presentes en sujetos controles. En un estudio con casos de autismo con incremento del tamaño craneal se ha descrito asociación con polimorfismos del gen *HOXA1*.

Varios estudios han implicado una familia de moléculas neuronales de adhesión celular llamadas neuroliginas en el autismo. En humanos existen cinco genes que codifican miembros de esta familia: *NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN3*, *NLGN4* y *NLGN4Y*, y tres de ellos, *NLGN1*, *NLGN3* y *NLGN4*, mapean en loci que se han asociado a la predisposición al autismo (3q26, Xp22.3 y Xq13, respectivamente). En estudios de cribado exhaustivo se han encontrado mutaciones en dos de estos genes, *NLGN3* y *NLGN4*, en algunos casos familiares de varones con autismo, definiendo un nuevo síndrome con herencia mendeliana [13]. Finalmente, se han descrito mutaciones en *MECP2*, el gen responsable del síndrome de Rett, en al menos dos niñas con autismo [14].

Existen numerosos modelos animales, naturales, transgénicos y *knock-out* que presentan anomalías neuropatológicas o del comportamiento relacionadas con el autismo [15]. Por ejemplo, los ratones *knock-out* *Dvl1*^{-/-} y *Orpm*^{-/-} presentan una reducida interacción social, y una falta de cariño hacia sus madres, respectivamente. Curiosamente, se han encontrado mutaciones en pacientes autistas en *WNT2*, un gen implicado en la misma vía de señalización que *Dvl1*.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)

El TDAH (OMIM 143465) es la alteración del comportamiento de inicio infantil más común, afectando entre el 3% y 5% de niños y adolescentes [5]. Se caracteriza por inatención persistente y/o comportamiento hiperactivo-impulsivo, que resulta en problemas sociales y/o académicos. El TDAH persiste en la edad adulta en más del 50% de los individuos con inicio en la infancia [16,17].

Aunque la etiología del TDAH es desconocida, los resultados de varios estudios familiares, de gemelos y de niños adoptados demuestran un elevado grado de agregación familiar [18, 19]. Los estudios de gemelos ofrecen valores de concordancia entre el 50 y el 80% en gemelos monozigóticos, y alrededor del 30% en gemelos dizigóticos, datos que permiten calcular valores de heredabilidad en torno al 60-70% [20].

Está comúnmente aceptado que el TDAH es un trastorno con una etiología compleja, causado por la contribución aditiva de varios genes de efecto menor y factores ambientales [21]. La acción combinada de variantes polimórficas funcionales en un cierto número de genes crearía una susceptibilidad al trastorno que no se expresaría en todos los ambientes.

En los últimos dos años se han publicado los resultados de cuatro cribados genómicos sistemáticos para identificar *loci* implicados en TDAH. Tres de estos estudios indican la existencia de un *locus* mayoritario de predisposición en 16p13. Adicionalmente, se han identificado numerosas regiones que podrían contener factores de riesgo genético de efecto moderado. Cabe destacar que cuatro de estas regiones sugestivas de ligamiento, en los cromosomas 2, 15, 16 y 17, se solapan con *loci* previamente relacionados con autismo. Ello sugiere que variaciones en determinados genes podrían contribuir a déficits comunes a TDAH y autismo. Los estudios de ligamiento de Willcutt et al [22] indican que la comorbilidad entre TDAH y la disfunción lectora, muy frecuente, puede ser debida en parte a efectos pleiotrópicos de un QTL situado en el cromosoma 6p. Se ha identificado una familia en la que cosegrega un trastorno del comportamiento y del desarrollo de inicio precoz, con rasgos de TDAH y retraso intelectual, con una inversión pericéntrica en el cromosoma 3. Los puntos de rotura del reordenamiento están situados en los genes *DOCK3* y *SLC9A9*, ambos expresados en el cerebro, sugiriendo su implicación en al menos algunos aspectos del TDAH [23].

En el TDAH, la selección de genes candidatos para los estudios de asociación se ha basado en general en la respuesta al tratamiento farmacológico. La eficacia de varias drogas psicoestimulantes que se usan para tratar TDAH y que inhiben el transportador de dopamina, ha conducido al estudio de varios genes relacionados con el sistema dopaminérgico [24], que incluyen enzimas que metabolizan la dopamina (DBH y COMT), el transportador de dopamina (SLC6A3) y los receptores de dopamina (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 y DRD5). Las asociaciones más consistentes se han obtenido para los genes *SLC6A3* y *DRD4*, aunque se han obtenido resultados negativos en otros trabajos. El estudio de asociación más completo que se ha realizado hasta la fecha incluye unos 300 pacientes con comorbilidad síndrome de Tourette-TDAH y el análisis de polimorfismos en 42 genes del metabolismo de la dopamina, de la serotonina y noradrenérgico, entre otros [21]. Los resultados sugieren que los genes adrenérgicos podrían jugar un papel más importante que los de las vías de la dopamina y la serotonina. Se encuentran entre ellos los genes de los receptores adrenérgicos *ADRA2A* y *ADRA2C*, que constituyen el lugar de acción de la clonidina, un medicamento utilizado para tratar el

TDAH. Otros estudios con un menor número de pacientes han encontrado asociaciones polimórficas de genes según el TDAH esté asociado a otros trastornos comórbidos o a asociaciones clínicas específicas: TDAH y agresividad-impulsividad (*DRD4*, *DRD3*, *DAT1*, *5HTTLPR*), TDAH y tics (*ACPI*, *DRD4*), TDAH con trastornos específicos del aprendizaje (*TPH*), o bien en pacientes con TDAH que sus madres fumaron durante el embarazo (*DAT1*), asociaciones genómicas pendientes de replicación.

Se han obtenido varios modelos animales que sugieren la implicación de la vía dopaminérgica en TDAH [24]. Se trata de ratones *knock-out* *Slc6a3*^{-/-}, *Drd1*^{-/-}, *Drd2*^{-/-}, *Drd3*^{-/-}, *Bdnf*^{-/-} y *Comt*^{-/-}, que presentan distintas combinaciones de rasgos altamente reminiscentes de características TDAH, como la hiperactividad, la agresividad, la ansiedad, e incluso la buena respuesta terapéutica a algunos psicoestimulantes. Además, hay modelos naturales de hiperactividad locomotora, como el ratón Coloboma, portador de una delección en el cromosoma 2 que incluye el gen *Snap-25* o la cepa de ratas Wistar-Kyoto, con un QTL que influye en la hiperactividad en el cromosoma 8.

PROYECTO DE GENOTIPADO A GRAN ESCALA PARA TEA Y TDAH

El proyecto 'Aproximación clinicogenética a la etiopatogenia del trastorno del espectro autista (TEA) y del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): estudios de asociación y ligamiento mediante el genotipado a gran escala de SNP en genes candidatos', financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias para el período 2005-2007, está coordinado por la Dra. Mònica Bayés, del Centro de Regulación Genómica (CRG), e incluye cinco grupos clínicos. El proyecto propone utilizar métodos de alta capacidad para genotipado para identificar las principales variantes genéticas asociadas a estas enfermedades. Estos métodos incluyen SNPlex (desarrollado por Applied Biosystems) y la espectrometría de masas (desarrollado por Sequenom) para genotipar unos 600 SNP. El proyecto de genotipado se realizará en las plataformas del Centro Nacional de Genotipado (CeGen) del CRG y de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), que tienen todo los equipos necesarios para producir unos 200.000 genotipos a la semana a un coste relativamente bajo.

En el proyecto se seleccionarán 200 genes implicados en las principales vías del desarrollo y de neurotransmisión del sistema nervioso central, genes que codifican dianas terapéuticas y genes que al ser inactivados en modelos animales causan fenotipos similares. Para estos 200 genes se seleccionarán 600 SNP candidatos a producir alteraciones en la expresión génica o en la función del producto génico. El proyecto implicará estudios de asociación caso-control entre los 600 SNP seleccionados y 1.600 muestras de controles y pacientes con TEA y/o TDAH para identificar variantes genéticas que confieran susceptibilidad a dichas patologías.

Las muestras a genotipar provienen de cinco grupos clínicos, coordinados por el Dr. Enric Durán, del Institut Municipal d'Investigacions Mèdiques (Barcelona); el Dr. Miguel del Campo, de la Universitat Pompeu Fabra (Barcelona); la Dra. Amaia Hervás, del Hospital Mútua de Terrassa; la Dra. Yolanda de Diego, del Hospital Carlos Haya (Málaga), y el Dr. Miquel Casas, del Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona).

El proyecto se enmarca en la Red de Psiquiatría Genética del FIS/Instituto Carlos III (URL: <http://www.rgpg.es>), en el que se desarrollan varios proyectos de investigación genética en psiquiatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwok PY, Chen X. Detection of single nucleotide polymorphisms. *Curr Issues Mol Biol* 2003; 5: 43-60.
2. Stankiewicz P, Lupski JR. Molecular-evolutionary mechanisms for genomic disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 312-9.
3. Inoue K, Lupski JR. Genetics and genomics of behavioral and psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13: 303-9.
4. Leonard S, Gault J, Hopkins J, Logel J, Vianzon R, Short M, et al. Association of promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 1085-96.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4 ed. TR. Washington DC: American Psychiatric Association Press; 2000.
6. Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001; 285: 3093-9.
7. Pickles A, Bolton P, Macdonald H, Bailey A, Le Couteur A, Sim CH, et al. Latent-class analysis of recurrence risks for complex phenotypes with selection and measurement error: a twin and family history study of autism. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 717-26.
8. Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995; 25: 63-78.
9. Cook E, Lindgren V, Leventhal B, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 928-34.
10. Veenstra-Van der Weele J, Cook EH. Molecular genetics of autism spectrum disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 6: 1-4.
11. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 943-55.
12. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: 472-86.
13. Jamain S, Quach H, Betancur C, Rastam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34: 27-9.
14. Carney RM, Wolpert CM, Ravan SA, Shahbazian M, Ashley-Koch A, Cuccaro ML, et al. Identification of MeCP2 mutations in a series of females with autistic disorder. *Pediatr Neurol* 2003; 28: 205-11.
15. Andres C. Molecular genetics and animal models in autistic disorder. *Brain Res Bull* 2002; 57: 109-19.
16. Adler LA. Clinical presentations of adult patients with ADHD. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 3): 8-11.
17. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 816-8.
18. Cantwell DP. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 978-87.
19. Hechtman LT. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 350-60.
20. Barr C, Swanson J, Kennedy J. Molecular genetics of ADHD. In Levy F, Hay D, eds. *Attention, genes and ADHD*. Great Britain; 2001, p. 175.
21. Comings DE, Gade-Andavolu R, González N, Wu S, Muhleman D, Blake H, et al. Multivariate analysis of associations of 42 genes in ADHD, ODD and conduct disorder. *Clin Genet* 2000; 58: 31-40.
22. Willcutt EG, Pennington BF, Smith SD, Cardon LR, Gayán J, Knopik VS, et al. Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2002; 114: 260-8.
23. De Silva MG, Ellliott K, Dahl HH, Fitzpatrick E, Wilcox S, Delatycki M, et al. Disruption of a novel member of a sodium/hydrogen exchanger family and DOCK3 is associated with an attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype. *J Med Genet* 2003; 40: 733-40.
24. DiMaio S, Grizenko N, Joobar R. Dopamin genes and attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28: 27-38.

GENOTIPADO A GRAN ESCALA EN LA INVESTIGACIÓN DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA Y EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD

Resumen. Introducción y desarrollo. El trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) son dos trastornos neuropsiquiátricos de inicio en la infancia que presentan un elevado grado de agregación familiar. El TEA se caracteriza por alteraciones de la interacción social y problemas de la comunicación, mientras que los pacientes con TDAH presentan inatención persistente y/o comportamiento hiperactivo-impulsivo. A excepción de unos pocos casos de autismo en los que se han descrito anomalías citogenéticas o mutaciones en genes concretos, la etiología de estas enfermedades es desconocida. Se trata de enfermedades multifactoriales, con varios genes con un efecto menor y la contribución del ambiente. Los estudios de ligamiento genético han señalado unas 20 regiones cromosómicas sugestivas de contener genes que confieren susceptibilidad al autismo, al TDAH o a ambos trastornos. Los retos de investigación se centran en la caracterización clínica, el reclutamiento de pacientes con TEA y TDAH, estudios de cuantificación de dosis génica, metilación e hibridación genómica comparada para identificar reordenamientos cromosómicos en pacientes con autismo y retraso mental grave. Conclusión. El genotipado de amplias colecciones del tipo SNP potencialmente funcionales en genes candidatos para estos trastornos, en base a datos farmacológicos, bioquímicos, neuropatológicos, de modelos animales y de estudios de ligamiento, en una amplia colección de muestras de pacientes y controles permitirán identificar los componentes genéticos de estas patologías y definir sus bases biológicas. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S187-90]

Palabras clave. Autismo. Déficit de atención. Genotipado. Hiperactividad. Psiquiatría genética. Susceptibilidad genética.

GENOTIPAGEM EM LARGA ESCALA NA INVESTIGAÇÃO DA PERTURBAÇÃO DO ESPECTRO AUTISTA E A PERTURBAÇÃO POR DÉFICE DE ATENÇÃO COM HIPERACTIVIDADE

Resumo. Introdução e desenvolvimento. A perturbação do espectro autista (PEA) e a perturbação por défice de atenção com hiperactividade (PDAH) são duas perturbações neuropsiquiátricas com início na infância que apresentam um elevado grau de agregação familiar. A PEA é caracterizada por alterações da interação social e problemas da comunicação, enquanto que os pacientes com PDAH apresentam falta de atenção persistente e/ou comportamento hiperactivo-impulsivo. À excepção de uns poucos casos de autismo nos quais foram descritas anomalias citogenéticas ou mutações em genes concretos, a etiologia destas doenças é desconhecida. Trata-se de doenças multifactoriais, com vários genes com um efeito menor e a contribuição do ambiente. Os estudos genéticos demarcaram cerca de 20 regiões cromossómicas com probabilidades de conter genes que conferem susceptibilidade ao autismo, à PDAH ou a ambas as perturbações. Os desafios da investigação centram-se na caracterização clínica, o recrutamento de pacientes com PEA e PDAH, estudos de quantificação de dose génica, metilação e hibridação genómica comparada para identificar reordenamentos cromossómicos em doentes com autismo e atraso mental grave. Conclusão. A genotipagem de amplas colecções do tipo SNP potencialmente funcionais em genes candidatos a estas perturbações, em base de dados farmacológicos, bioquímicos, neuropatológicos, de modelos animais e de estudos de ligação, numa ampla colecção de amostras de doentes e controlos permitirão identificar os componentes genéticos destas patologias e definir as suas bases biológicas. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S187-90]

Palavras chave. Autismo. Défice de atenção. Genotipagem. Hiperactividade. Psiquiatria genética. Susceptibilidade genética.