

**ACTUALIZACIÓN EN EL ANÁLISIS GENÉTICO DE LOS TRASTORNOS DEL  
NEURODESARROLLO**

Dr. Javier García-Planells. Director Científico del Instituto de Medicina Genómica  
(IMEGEN). Valencia

Los trastornos del neurodesarrollo son un grupo muy amplio y heterogéneo de entidades clínicas de etiología muy diversa. Este tipo de trastornos afectan al correcto desarrollo del sistema nervioso central, alterando diversas capacidades cognitivas o motoras que impiden el normal desarrollo del niño y adolescente. Son muchas las causas que subyacen a este tipo de trastornos. Una parte importante de estas causas son las alteraciones genéticas, algunas caracterizadas y asociadas a síndromes conocidos, pero otras muchas todavía desconocidas. Para poder realizar un buen manejo clínico de este tipo de enfermedades genéticas resulta esencial entender los principales mecanismos moleculares que las desencadenan, así como conocer las principales ventajas y limitaciones de las técnicas que nos permiten detectarlas. Básicamente nos encontramos con dos tipos principales de alteraciones genéticas que pueden dar lugar a trastornos del desarrollo:

- Alteraciones que afectan al número de copias de la información genética.

Cada uno de nosotros tenemos dos copias de toda la información genética, una de origen materno y otra de origen paterno. Cualquier alteración en ese número de copias o “dosis” de la información genética, tanto por exceso como por defecto, puede tener repercusiones clínicas.

El tamaño de la alteración o la cantidad de información duplicada o delecionada (ausente) es importante desde el punto de vista clínico y analítico. El tamaño puede ser tan grande como el de un cromosoma completo. Las alteraciones en el número de copias de los cromosomas se conocen como aneuploidías. Cuando hay un exceso, tenemos una trisomía, por ejemplo, la trisomía del cromosoma 21 responsable del síndrome de Down y cuando hay un defecto, tenemos una monosomía, como por ejemplo la del cromosoma X asociada al síndrome de Turner.

Para detectar estas alteraciones utilizamos técnicas de citogenética clásica como el **cariotipo**. Esta técnica se encuentra extensamente protocolizada, su coste es muy accesible y su sensibilidad permite detectar este tipo de alteraciones. La sensibilidad del cariotipo se encuentra limitada por la sensibilidad óptica del microscópico.

Para detectar, de menor tamaño, como por ejemplo duplicaciones o deleciones o aneuploidías parciales utilizamos los **microarrays cromosómicos (CMA)**. Esta técnica combina técnicas moleculares para ‘visualizar’ alteraciones citogenéticas, lo que incrementa su resolución. Por este motivo, actualmente, los microarrays cromosómicos (CMA) son la técnica de primera opción a nivel postnatal para el estudio de anomalías múltiples no asociadas a un síndrome concreto, discapacidad intelectual, retraso del desarrollo no sindrómico y alteraciones del espectro autista.

Para alteraciones muy pequeñas que implican a un gen, total o parcialmente, se utilizan técnicas moleculares específicas, como por ejemplo el **MLPA** (Multiplex ligation-dependent probe amplification)

- Alteraciones que afectan a la secuencia del ADN.

En la secuencia del ADN se encuentran codificadas las instrucciones para el correcto funcionamiento de las células y fabricación de las proteínas. Cualquier cambio en esas instrucciones pueden tener repercusiones patológicas, bien por la ausencia de función de proteínas importantes o por alteración de la regulación de funciones biológicas esenciales.

La **secuenciación de Sanger** es la técnica que permite leer esas instrucciones con el objetivo de identificar pequeños cambios en la secuencia, mutaciones puntuales o inserciones o deleciones de unos pocos nucleótidos, que puedan ser patológicos.

La **expansión de tripletes** es un tipo de mutación particular que afecta a la secuencia del ADN y que se asocia enfermedades del neurodesarrollo como el Síndrome del cromosoma X frágil, la Distrofia Miotónica o la Ataxia de Friedreich. Para detectar este tipo de mutaciones se utiliza una técnica basada en PCR (*polymerase chain reaction*) específica del tipo concreto de expansión.

Estas técnicas moleculares tienen una gran sensibilidad, pero para que proporcionen un buen rendimiento diagnóstico es necesario que la orientación clínica sea lo suficientemente precisa como para poder aplicar la técnica a un gen o una región genómica concreta.

Tradicionalmente, el diagnóstico genético de los trastornos del desarrollo ha resultado muy complejo. Los principales motivos de ello son la cantidad de genes asociados a cada condición, la diversidad de tipos de mutaciones y la dificultad clínica de establecer diagnóstico preciso que permita el análisis específico de pequeñas regiones del genoma mediante las técnicas disponibles.

Los arrays cromosómicos nos están permitiendo analizar con eficacia un determinado tipo de mutaciones, las alteraciones en el número de copias. Pero, el análisis de las alteraciones de la

secuencia ha requerido, hasta ahora, el uso de una combinación de técnicas que permitan el análisis, de manera secuencial, de los genes y mutaciones más frecuentes asociados a la condición analizada. Con frecuencia, el coste y el tiempo se va incrementando conforme avanzamos en el algoritmo diagnóstico, hasta llegar a un punto en el que no es posible continuar por cuestiones de coste/eficacia.

Las nuevas tecnologías genómicas, como la **Secuenciación masiva** o **NGS (Next Generation Sequencing)** nos proporcionan unas capacidades de análisis desconocidas hasta ahora, permitiéndonos analizar todos los genes de un individuo en pocas horas y a costes cada vez más asequibles. Estas herramientas nos están proporcionando grandes capacidades para el descubrimiento y caracterización de genes asociados a un número creciente de enfermedades genéticas. A nivel clínico, nos permite abordar el diagnóstico de enfermedades genéticamente heterogéneas como las enfermedades del neurodesarrollo. Mediante un único análisis podemos analizar con una gran sensibilidad todos los genes conocidos asociados a una determinada condición, así como la mayoría de los distintos tipos de mutaciones. Pero su aplicación clínica todavía plantea ciertos retos a la hora de su aplicación rutinaria.

Para obtener el máximo rendimiento diagnóstico resulta esencial aplicar las técnicas más precisas para la detección de los distintos tipos de mutación asociados a este tipo de trastornos, disponer de las capacidades y conocimientos para la interpretación adecuada de unos resultados de complejidad creciente y poder evaluar el coste eficacia de cada tecnología.