

IDENTIFICAR LA BASE GENÉTICA DE LA COMORBILIDAD ENTRE FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL LÍMITE/DISCAPACIDAD INTELECTUAL LEVE Y ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

RESUMEN:

IDENTIFICAR LA BASE GENÉTICA DE LA COMORBILIDAD ENTRE FUNCIONAMIENTO INTELECTUAL LÍMITE/DISCAPACIDAD INTELECTUAL LEVE Y ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

Introducción:

La prevalencia de los trastornos psiquiátricos en población infantil ha aumentado en los últimos años hasta alcanzar valores entre 10-20% (1). Si seleccionamos población con discapacidad intelectual, la prevalencia aumenta aún mucho más, debido a que comparten vías moleculares, elementos reguladores y perfiles de expresión génica.

Objetivos:

El objetivo principal de este estudio es determinar la contribución de las variantes genéticas raras en los trastornos del neurodesarrollo de pacientes con funcionamiento intelectual límite (FIL)/discapacidad intelectual leve (DIL) y enfermedad psiquiátrica en población infanto-juvenil. Esto nos permitirá categorizar un fenotipo psiquiátrico con base genética que puede servir de apoyo para conocer el pronóstico y posibles complicaciones a medio-largo plazo y sus respuestas farmacológicas, repercutiendo con ello en beneficio del paciente.

Metodología:

Se estudiará una muestra poblacional de 150 niños y adolescentes (edades comprendidas entre 6-18 años) con diagnóstico psiquiátrico y funcionamiento intelectual límite/discapacidad intelectual leve según criterios del DSM-5.

Se procederá a la secuenciación del exoma y al análisis de segregación familiar de las variantes raras candidatas en genes funcionales del neurodesarrollo y susceptibles para los trastornos psiquiátricos.

Finalmente, se propondrá un algoritmo diagnóstico genético específico para este tipo de pacientes.

Resultados:

En el momento actual disponemos de un total de 130 pacientes reclutados (trío de pacientes: paciente y ambos progenitores). Presentan una capacidad cognitiva media de 73 con un predominio en varones (60:40) (imagen 1A).

A nivel psicopatológico, el 45% presentan más de un diagnóstico psiquiátrico, siendo el más prevalente Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (90%)y, en segundo lugar, trastorno del espectro autista (40%) (imagen 2).

De estos pacientes, para 100 ya han sido realizados el análisis genómico. Esto es, la identificación de variantes raras mediante exoma y han sido filtradas y se han identificado las variantes candidatas, obteniéndose un diagnóstico del 30% (tabla 1, imagen 3).

Todas las variantes se han identificado en genes cuya función está implicada en el neurodesarrollo (genes implicados en la remodelación de la cromatina, factores de transcripción, funciones en relación a la sinapsis).

Respecto a la herencia, el 73% (un total de 22) son de novo y un 27% heredadas: 4 de progenitores afectados, una ligada al cromosoma X y 3 CNVs con penetrancia incompleta (Imagen 4).

Además de estas 30 variantes diagnósticas, hemos encontrado otras 9 variantes de significado incierto: variantes que anulan la función de la proteína en genes candidatos a trastorno del neurodesarrollo y variantes en genes relacionados con el neurodesarrollo pero cuya variante no sabemos cómo afecta a la función de la proteína. Sobre estas 9 variantes, gracias a la plataforma GeneMatcher, se está colaborando a nivel internacional en el estudio de su patogenidad para intentar determinar su implicación real en los trastornos del neurodesarrollo.

PALABRAS CLAVE: DISCAPACIDAD INTELECTUAL, LIMITE, NEURODESARROLLO, SECUENCIACIÓN, EXOMA

DISCUSIÓN:

La DIL se caracteriza por un funcionamiento intelectual inferior al promedio, la cual se inicia en la infancia y limita el funcionamiento adaptativo e intelectual, según criterios del DSM-5 (1). La tasa de DI es del 0,5-1.5% en la población general, siendo la DIL la más prevalente ya que ocupa el 85% de los casos, con un predominio del género masculino (4:1). Menos estudiado es el funcionamiento intelectual límite (FIL) dado que no figura como código diagnóstico en los principales manuales diagnósticos (CIE-10/DSM-5). Sin embargo, en la práctica clínica este tipo de población es usuario habitual de las consultas de salud mental infanto-juvenil o neuropediatría. Si se considerase una distribución normal del CI, este grupo representaría el 13,6% del total (2).

Los trastornos psiquiátricos en población con DI y FIL son muy prevalentes y concretamente en la población infantil y adolescentes la comorbilidad es de tres a cuatro veces superior a la población general (3). Esta elevada comorbilidad de trastornos psiquiátricos con DI se basa en que comparten vías moleculares, elementos reguladores y perfiles de expresión génica (4). Un mismo gen o variante se ha visto asociado a diferentes enfermedades como la esquizofrenia, trastorno del espectro autista, trastorno bipolar y DI. Así, por ejemplo, un estudio de nuestro equipo (5) mostró como aquellos pacientes adultos con DI y trastorno psiquiátrico en los cuales se había identificado una causa genética, tienen una mayor probabilidad de presentar trastornos psiquiátricos respecto a aquellos a quienes no se había identificado ninguna posible causa genética.

Un mismo gen o locus, como SCNA2, TRRAP, SYNGAP1 o LPR1, se ha visto asociado a diferentes enfermedades como la esquizofrenia, trastorno del espectro autista, encefalopatías epilépticas y DI (6). Incluso una misma variante también se ha visto compartida entre diferentes trastornos psiquiátricos. Este pleiotropismo evidencia que hay una base molecular común entre diferentes trastornos psiquiátricos y la discapacidad intelectual (7).

Con este estudio podemos contribuir a la caracterización etiológica de los trastornos psiquiátricos, intentando ayudar a entender el modelo de herencia, la penetrancia y expresividad (8).

La implicación de variantes puntuales raras de alta penetrancia y de novo se ha evidenciado en estudios de tríos con esquizofrenia o trastornos psicóticos relacionados. En nuestro estudio proponemos algo similar, pero con población infanto-juvenil con trastornos del

neurodesarrollo. Identificamos nuevas variantes patogénicas en genes asociadas al neurodesarrollo que pueden influir en el desarrollo de DIL/FIL, problemas de conducta, hiperactividad y agresividad y otras enfermedades psiquiátricas o cómo estas incrementan el riesgo de desarrollar trastornos de salud mental en el futuro.

Aun así, cabe la posibilidad de un modelo con la combinación de distintas variantes raras de susceptibilidad menos penetrantes o bien la combinación de variantes raras y comunes como base etiológica de un amplio rango de condiciones psiquiátricas (9).

En este contexto, este proyecto se enmarca en el trabajo clínico-asistencial y de investigación que hace años se viene realizando en nuestro hospital entre varios equipos de especialistas de forma coordinada (salud mental infanto-juvenil, pediatría, laboratorio de biología molecular, genética clínica) y nos da la posibilidad aunar sinergias en la colaboración de detectar la etiología de los trastornos del neurodesarrollo mediante el análisis genómico (WES y microarray) y su correlación con la clínica de los pacientes con el fin último de proponer un panel de diagnóstico genético específico para este tipo de pacientes. Esto puede facilitar el diagnóstico etiopatogénico (costo-beneficio óptimo) y poder ofrecer un asesoramiento genético personalizado a los pacientes y sus familias.

Con estos resultados preliminares podemos afirmar que las variantes raras deletéreas y de novo en genes del neurodesarrollo son las responsables de la comorbilidad existente entre los trastornos del neurodesarrollo y FIL/DIL.

CONCLUSIÓN:

La alta tasa de diagnóstico genético asociada al diagnóstico psiquiátrico obtenida mediante la secuenciación masiva demuestra la necesidad de ofrecer este tipo de prueba molecular a este tipo de pacientes.

En un futuro podríamos ofrecer un algoritmo de diagnóstico genético asistencial para esta numerosa población, así como estimar la contribución de variantes potencialmente patogénicas o variantes de susceptibilidad en el fenotipo mejorando la calidad de las intervenciones a seguir. Por ejemplo, a través de la disminución de tratamientos farmacológicos iatrogénicos y la frecuencia de los ingresos, así como ofreciendo un asesoramiento genético personalizado. La incorporación de los estudios genéticos en psiquiatría infantil constituye un reto único proporcionando una oportunidad para remodelar la práctica clínica en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Bronsard G, Alessandrini M, Fond G, Loundou A, Auquier P, Tordjman S, Boyer L. The Prevalence of Mental Disorders Among Children and Adolescents in the Child Welfare System: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(7):e2622.
2. Salvador-Carulla L, Bertelli M, Martinez-Leal R. The road to 11th edition of the International Classification of Diseases: trajectories of scientific consensus and contested science in the classification of intellectual disability/intellectual developmental disorders. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Mar;31(2):79-87.
3. Einfeld SL, Ellis LA, Emerson E. Comorbidity of intellectual disability and mental disorder in children and adolescents: a systematic review. *J Intellect Dev Disabil*. 2011 Jun;36(2):137-43.
4. Zhu X, Need AC, Petrovski S, Goldstein DB. One gene, many neuropsychiatric disorders: lessons from Mendelian diseases. *Nat Neurosci*. 2014 Jun;17(6):773-81.
5. Viñas-Jornet M, Esteba-Castillo S, Baena N, Ribas-Vidal N, Ruiz A, Torrents-Rodas D, Gabau E, Vilella E, Martorell L, Armengol L, Novell R, Guitart M. High Incidence of Copy Number Variants in Adults with Intellectual Disability and Co-morbid Psychiatric Disorders. 2018. *Behav Genet*. 2018 Jul;48(4):323-336
6. Li J, Cai T, Jiang Y, Chen H, He X, Chen C, Li X, Shao Q, Ran X, Li Z, Xia K, Liu C, Sun ZS, Wu J. Genes with de novo mutations are shared by four neuropsychiatric disorders discovered from NPdenovo database. *Mol Psychiatry*. 2016 Feb;21(2):290-7.
7. Ganesh S, Ahmed P H, Nadella RK, More RP, Seshadri M, Viswanath B, Rao M, Jain S; ADBS Consortium; Mukherjee O. Exome sequencing in families with severe mental illness identifies novel and rare variants in genes implicated in Mendelian neuropsychiatric syndromes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Jan;73(1):11-19.
8. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 2013 Apr 20;381(9875):1371-1379.
9. Ryan NM, Lihm J, Kramer M, McCarthy S, Morris SW, Arnau-Soler A, Davies G, Duff B, Ghiban E, Hayward C, Deary IJ, Blackwood DHR, Lawrie SM, McIntosh AM, Evans KL, Porteous DJ, McCombie WR, Thomson PA. DNA sequence-level analyses reveal potential phenotypic modifiers in a large family with psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2018 Dec;23(12):2254-2265.

IMAGEN 1: Resumen demográfico de nuestra población.

- A. Distribución de las edades en nuestra muestra de estudio.
- B. Respecto a la distribución por sexos, se aprecia un predominio del género masculino, coincidiendo con los descrito en la literatura.

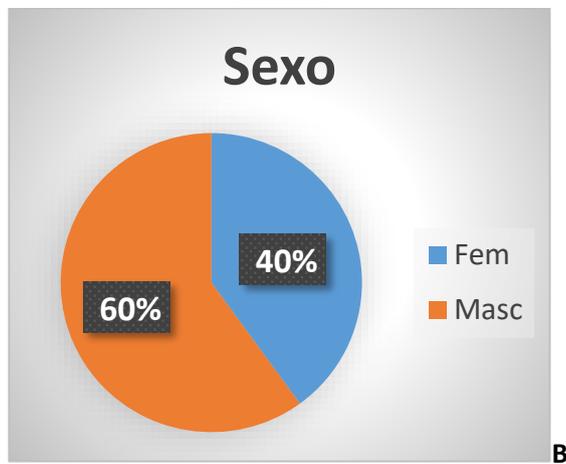
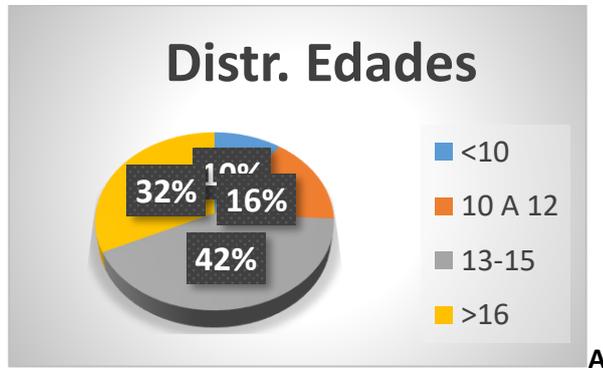


IMAGEN 2: esquema gráfico de los diagnósticos comórbidos.

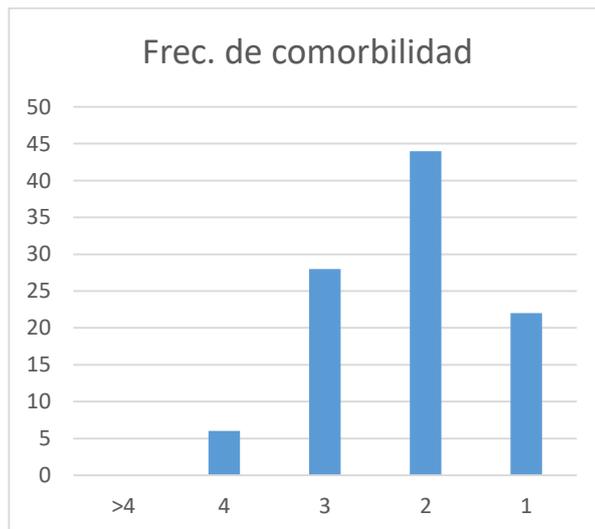


TABLA 1: resumen de las variantes patogénicas/probablemente patogénicas encontradas en relación a trastornos del neurodesarrollo y su capacidad cognitiva.

Gene	Variant type	Genomic change	Inheritance	Classification	IQ	BIF/MID?
SHANK1	Stop gain	chr19:51192136 G>A	de novo	Pathogenic		MID
SCAF4	Intronic/splicing	chr21:33068423 T>C	de novo	Likely path.	76	BIF
SHANK3	Framesh. Del.	chr22:51117574 TG>T	de novo	Pathogenic	73	BIF
NR2F1	Framesh. Del.	chr5:92929349 GCCAGTACC>G	de novo	Pathogenic	71	BIF
15q13	Deletion	Chr15:30675523-32737723	inherit. mother	Pathogenic	62	MID
TLK2	Splicing	chr17:60663494 A>G	de novo	Pathogenic	76	BIF
RAC1	Missense	chr7:6431665 C>T	de novo	Pathogenic	67	MID
RALGAPB	Splicing	chr20:37199491 G>A	de novo	Pathogenic	76	BIF
DLL1	Framesh. Ins.	chr6:170594673 G>GC	de novo	Pathogenic	76	BIF
DDX3X	Framesh. Del.	chrX:41205794 CAT>C	de novo	Pathogenic	63	MID
FBXO11	Missense	chr2:48059546 C>G	de novo	Pathogenic		MID
MDGA2	Framesh. Ins.	chr14:48143720 C>CGT	inherit. father	Likely path.	84	BIF
MED12	Missense	chrX:70342618 T>C	de novo	Pathogenic	76	BIF
DMD	Deletion	ChrX:32715988-32867937	inherit. father	Pathogenic	75	BIF
1q21	Duplication	Chr1:145791915-147860611	inherit. father	Pathogenic	50	MID

Gene	Variant type	Genomic change	Inheritance	Classification	IQ	BIF/MID?
AUTS2	Framesh Del.	chr7:70249996 GC>G	inherit. mother	Pathogenic	55	MID
ZNF292	Framesh Del.	chr6:87969483 GA>G	de novo	Likely path.	70	BIF
ZNF292	Framesh. Del.	chr6:87969505 CAG>C	inherit. mother	Pathogenic	70	BIF
SHANK1	Framesh. Del.	chr19:51200899 CTT>C	not tested	Likely path.	65	MID
HNRNPH2	Framesh. Del.	chrX:100667432 AG>A	inherit. mother	Likely path.	67	MID
CIC	Framesh. Ins.	chr19:42791267 A>AC	de novo	Pathogenic	60	MID
SMARCA5	Missense	chr4:144449153 A>G	de novo	Likely path.	63	MID
CELF2	Stop gain	chr10:11312719 C>T	de novo	Pathogenic	77	BIF
PRR12	Stop gain	chr19:50098523 C>T	de novo	Pathogenic	75	BIF
SHANK2	Framesh. Del.	chr11:70331644 GGGGGC>G	de novo	Pathogenic		MID
AP1G1	Missense	chr16:71823340 G>A	de novo	Likely path.	55	MID
SHANK2	Stop gain	chr11:70507713 G>A	de novo	Pathogenic	78	BIF
PHF21A	Stop gain	chr11:46100696 G>A	de novo	Pathogenic	75	BIF
DDX3X	Missense	chrX:41205589 C>T	de novo	Likely path.	50	MID
3q29	Deletion	Chr3:194991285-196134264	de novo	Pathogenic	60	MID

IMAGEN 3: Se han identificado 30 variantes patogénicas (22) /probablemente patogénicas (8). El 80% de estas variantes identificadas son de pérdida de función (12 frameshift, 5 truncantes, 3 de splicing y 4CNVs). El otro 20% son de cambio de aminácido (6 missense).

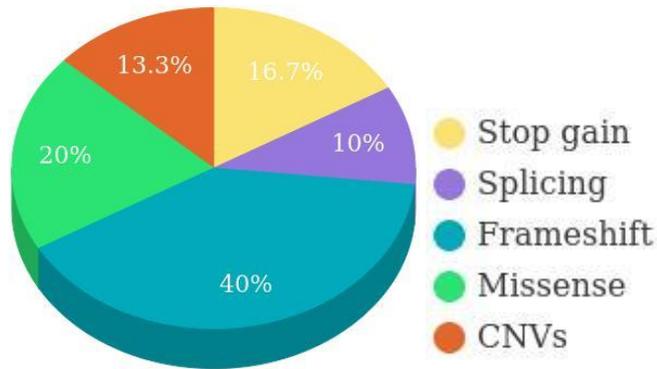


Imagen 3

IMAGEN 4: representación gráfica del estudio de la herencia de las variantes encontradas.

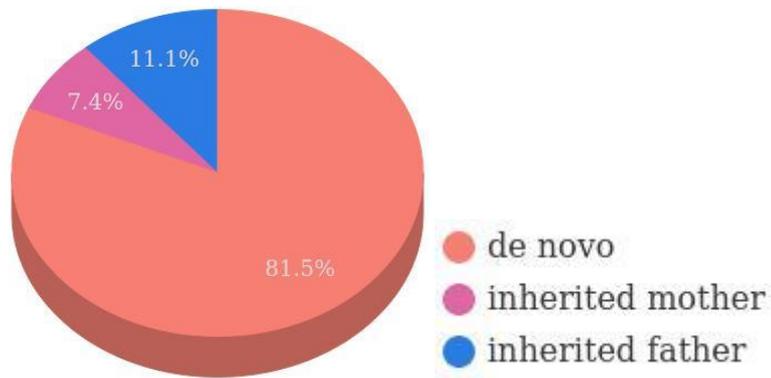


Imagen 4