

Bases del conocimiento molecular del autismo con variantes VARS y NRXN1: a propósito de un caso

Bases of molecular knowledge of autism with VARS y NRXN1 variants: purpose of a case

Daniela Echeverri Chica^{1,2}, Lina Johanna Moreno Giraldo^{1,2}

¹ Especialización en Pediatría, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre. Cali, Colombia

² Grupo de Investigación en Pediatría, Cali, Colombia

Correspondencia: JDaniela Echeverri Chica.
correo: daniela.echeverri.chica@gmail.com

Recibido: 24 marzo 2022

Aceptado: 23 noviembre 2022

Publicado: 15 marzo 2023

Palabras clave: trastorno autístico, trastornos del neurodesarrollo, pruebas genéticas, variantes genéticas, VARS, NRXN1

Keywords: Autistic disorder, neurodevelopmental disorders, genetic testing, genetic variants, genetic variants, VARS, NRXN1

Citación: Echeverry CD, Moreno GLJ. Bases del conocimiento molecular del autismo con variantes VARS y NRXN1: a propósito de un caso. iJEPH. 2023; 6(1): e-8637. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.8637.

Conflicto de interés: declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Resumen

Antecedentes: El trastorno del espectro autista comprende alteraciones heterogéneas que comprometen el neurodesarrollo, principalmente la capacidad para comunicarse y relacionarse con el entorno que no resuelven en ningún momento de la vida. Se presenta con múltiples perfiles y su expresión clínica depende de diferentes factores donde la genética y los factores ambientales tienen un rol fundamental. El trastorno del espectro autista es una de las causas del retraso en el desarrollo psicomotor de la población pediátrica y a pesar de no tener un tratamiento curativo, identificarlo precozmente permitirá un inicio temprano de terapias neuroconductuales, manejos complementarios dirigidos y un seguimiento clínico apropiado, mejorando el pronóstico y permitiendo ofrecer un asesoramiento genético específico, realizando estrategias de prevención primaria lo cual impactará en la carga de enfermedad. Identificarlo tempranamente facilita encontrar diferentes asociaciones genéticas mediante pruebas como la secuenciación de nueva generación, constituyendo un camino para desarrollar futuras terapias.

Presentación del caso: Se describe el caso de un paciente masculino de 5 años de edad con retraso en el desarrollo psicomotor dado por compromiso en el lenguaje.

Resultados: Mediante una prueba de secuenciación de nueva generación se detectaron tres variantes de los genes NRXN1 y VARS2 asociadas a trastorno del espectro autista, permitiendo consejería genética adecuada y orientando la terapia individualizada

Abstract

Background: Autism spectrum disorder (ASD) comprises heterogeneous alterations that compromise neurodevelopment, mainly the ability to communicate and relate to the environment, and do not resolve at any time in life. It presents with multiple profiles and its clinical expression depends on different factors where genetics and environmental factors play a fundamental role. This is an important group of delayed psychomotor development in the pediatric population and despite not having a curative treatment, early identification will allow an early initiation of neurobehavioral therapies, targeted complementary management and appropriate clinical follow-up, improving the prognosis and offering a Specific genetic counseling, carrying out primary prevention strategies, which will impact the burden of disease. Identifying it early makes it easier to find different genetic associations through tests such as next generation sequencing (NGS), constituting a path to develop future therapies.

Case presentation: The case of a 5-year-old male patient with delayed psychomotor development due to impaired language is described, in whom three variants of the NRXN1 and VARS2 genes associated with ASD were detected through an NGS test, allowing genetic counseling, adequately and guiding the therapy individually.

Results: Using a next-generation sequencing test, three variants of the NRXN1 and VARS2 genes associated with autism spectrum disorder were detected, allowing appropriate genetic counseling, and guiding individualized therapy



**UNIVERSIDAD
LIBRE**

ISSN: 2665-427X

Introducción

Inicialmente los trastornos del espectro autista estaban englobados en un sólo término, autismo. La etimología de esta palabra es griega, autt(o), que quiere decir “actúa sobre uno mismo”, y el sufijo -ismo significa proceso patológico (1).

La primera vez que se empleó el término autista fué en 1908 por Eugen Bleuler, haciendo referencia a pacientes con esquizofrenia, posteriormente en 1943, Leo Kanner, psiquiatra, publicó el artículo *Autistic disturbances of affective contact*, donde por primera vez se usó el término autismo para englobar un síndrome describiendo pacientes que tenían incapacidad para relacionarse con otras personas y además reconoció el gran espectro clínico de esta patología, desde pacientes con mutismo absoluto hasta aquellos que se comunicaban pero su relato no tenía sentido y presentaban movimientos repetitivos que no tenían finalidad alguna (1).

Anteriormente el autismo era considerado un síntoma más de la esquizofrenia en el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 1 y 2 (DSM), no fue sino hasta la publicación del DSM-3 en 1980 que los trastornos de desconexión fueron categorizados como enfermedad y por primera vez se introduce el término autismo infantil; finalmente en la versión número 5 del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, se agrupan todos los subtipos de autismo en una sola categoría, trastornos del espectro autista (1).

Actualmente el trastorno del espectro autista como su nombre lo dice, es un espectro de desórdenes biológicos en los que hay un compromiso importante del neurodesarrollo que se caracteriza por incapacidad para comunicarse y para la interacción social, además presentan patrones de comportamiento como movimientos repetitivos, interés focalizado en un solo tema o actividad (2).

La prevalencia de esta patología varía según la población estudiada. En lugares como Europa, Asia y Estados Unidos la prevalencia se encuentra alrededor de 2 a 25 por cada 1,000 habitantes. En el 2016 en Estados Unidos de América, la prevalencia fue de 18.5 por cada 1,000 menores, afectando uno de cada 34 niños y una de cada 145 niñas, evidenciándose además diferencias en la prevalencia según el grupo étnico, niños hispanos presentaban tasas más bajas (3). En cuanto a la epidemiología en Colombia no se conoce una cifra exacta, sin embargo, se estima que alrededor del 16% de los menores de 15 años poseen algún tipo de trastorno del desarrollo, entre ellos, trastorno del espectro autista (4). A nivel nacional se cuenta con una guía de práctica clínica para diagnóstico, tratamiento y atención integral de los pacientes con este diagnóstico (4).

Los trastornos del espectro autista a pesar del avance tecnológico con el que se cuenta en la actualidad no tienen una fisiopatología esclarecida, se ha logrado determinar que en el desarrollo de esta patología participan diferentes factores neurobiológicos, epigenéticos, ambientales y genéticos (1).

Recientemente se han reportado diferentes variantes asociadas a trastornos del espectro autista en múltiples genes como el gen NRXN1 y VARS2 (3,4).

Caso clínico

Paciente masculino de 5 años de edad con retraso del desarrollo psicomotor, con mayor compromiso del lenguaje, hipotonía generalizada asociado a malformaciones menores (frente amplia y alta, hirsutismo, tórax en campana con últimas dos costillas prominentes).

Como antecedentes es producto del segundo embarazo, sin consanguinidad entre los padres, nace por parto vaginal con peso y talla adecuados para la edad gestacional, sin ningún tipo de patología que requiera hospitalización. Dentro de los antecedentes familiares de importancia se encuentra que por la línea paterna hay dos primos hermanos con trastorno del neurodesarrollo no especificado.

Dentro del abordaje diagnóstico que se realizó, inicialmente se hizo hibridación genómica comparativa (array CGH) y cariotipo banded G, ambos sin alteraciones, finalmente al no encontrar alteraciones en los exámenes anteriores y dada la importancia de establecer si el cuadro clínico del paciente se trataba de una enfermedad genética y poder tener un diagnóstico específico, a fin de implementar un tratamiento dirigido, oportuno, realizar el respectivo seguimiento, pronóstico y asesoramiento genético se solicitó: secuenciación de próxima generación (NGS), se optó por este método diagnóstico dado que permite detectar variantes conocidas y el descubrimiento de nuevas variantes asociadas con diferentes patologías (1); el exoma es la fracción del ADN que codifica para la síntesis de proteínas, este método diagnóstico estudia las variantes genéticas de los genes que tienen implicación clínica y el método usado es por captura y generación de librerías de ADN (5); en el exoma realizado al paciente se detectaron: 1 variante gen VARS heterocigota, patogénica y 2 variantes en el gen NRXN1 heterocigotas, benignas.

Análisis genómico y bioinformático

El exoma clínico reportó en el paciente tres variantes, dos del gen NRXN1 heterocigotas, c.2242C>A y c.2065A>G y una del gen VARS2 c.1546G>T. Se realizó la clasificación de significado de variantes a través de la tecnología bioinformática in silico, se analizaron las variantes encontradas en las enfermedades, se analizó la secuencia y la estructura de los genes ya identificados, la anotación funcional de genes candidatos, las características de genes implicados en enfermedades conocidas, las redes de regulación génica y las interacciones proteína-proteína lo cual permite establecer un diagnóstico preciso para instaurar un tratamiento específico aminorando las consecuencias de la enfermedad al establecer un pronóstico y seguimiento del paciente y brindar consejería genética a toda la familia.

Por medio de la tecnología de bioinformática in silico derivada del proyecto del genoma humano se buscó organizar la información biológica expresada a través de ADR, ARN, aminoácidos, proteínas; estableciendo una relación entre la genética del individuo y el riesgo de desarrollar una condición, una vez se cruzan las variantes encontradas en distintos softwares de predicción de exones.

Al usar los diferentes softwares de predicción para variantes

exónicas, se concluyó que el paciente presentó una variante de significado clínico patológico en el gen VARS2 como se evidencia en la Tabla 1.

Discusión

De manera reciente se han identificado múltiples variantes en diferentes genes que se han visto asociadas a trastornos del espectro autista. Un estudio reciente analizó mediante secuenciación del exoma completo 35,584 muestras, de las cuales 11,986 correspondían a pacientes con TEA y se identificaron 102 genes de riesgo para el desarrollo de esta patología. Cabe resaltar que de los 102 genes identificados 60 no habían sido detectados anteriormente y la mitad son considerados verdaderamente nuevos, pues no habían sido implicados en trastornos del neurodesarrollo con herencia autosómica dominante (6).

Estudios realizados en gemelos han evidenciado que los trastornos del espectro autista están fuertemente relacionados con la herencia genética, sin embargo, el aumento marcado en la incidencia de esta entidad en los últimos años también sugiere que los factores medioambientales tienen un papel importante (7,8).

De los genes identificados en el exoma clínico que se le realizó al paciente se encuentran dos, el primer gen reportado con variantes es el gen NRXN1, el cual genera diferentes variantes de las proteínas neurexinas específicamente α -neurexina y β -neurexina. Dentro de las funciones de estas proteínas se encuentran la adhesión sináptica, diferenciación y maduración neuronal. Se ha evidenciado que las diferentes mutaciones en estos genes (deleciones o duplicaciones) predisponen a la misma enfermedad, TEA (3).

En un estudio realizado en 379 pacientes con TEA, discapacidad intelectual y esquizofrenia, se encontraron mutaciones en el gen NRXN1 y NRXN2 que alteraban la función de las neurexinas en cuanto a la diferenciación sináptica entre la sinapsis con glutamato y GABA; este estudio refuerza la importancia de las neurexinas en patologías como TEA (3).

El segundo fue el gen VARS2 que en condiciones normales codifica para una enzima llamada aminoacil-tRNA sintetasa mitocondrial, está hace parte de un gran grupo de enzimas llamado aminoacil tRNA sintetasa, necesarias para acoplar de manera correcta aminoácidos a sus ARNt, y estos ARNt específicos son necesarios para decodificar los tripletes (5).

Cada enzima del grupo acopla un aminoácido específico y pueden estar limitadas a citoplasma o a las mitocondrias de manera exclusiva o presentarse en ambos compartimentos (5).

Los pacientes en los que se han identificado alteraciones en este grupo enzimático presentan alteraciones a nivel psicomotor, como retraso en el desarrollo, microcefalia, hipotonía, convulsiones y hasta encefalopatías.

Específicamente el gen VARS2 codifica para la aminoacil-tRNA sintetasa mitocondrial, que tiene como función catalizar la unión de Valina al tRNA para la traducción mitocondrial (6).

Como se expuso anteriormente dentro de las variantes encontradas en nuestro paciente aquellas que respectan al gen NXRN1 a pesar de que se han descrito TEA asociados a variantes en dicho gen las encontradas en nuestro paciente según el estudio bioinformático realizado son de características benignas, mientras que la variante del gen VARS2 si es patológica, dado que según la bibliografía revisada las alteraciones en este grupo de enzimas generan variaciones a nivel cerebral (4,5) como la que presenta el paciente.

Finalmente es importante mencionar que dentro de los puntos fuertes en el manejo del caso se encuentra la preparación académica del médico tratante que permitió llegar a un diagnóstico certero, sin embargo, dentro de las limitaciones se encuentra que a pesar de tener un diagnóstico genético no se cuentan aun con terapias curativas.

Conclusiones

Los TEA son un grupo muy heterogéneo de alteraciones que se pueden presentar en la población pediátrica que no tienen una etiología específica sino que es la sumatoria de múltiples factores donde la genética y la epigenética juegan un papel fundamental. Es importante realizar estudios moleculares en pacientes que presenten este tipo de alteración dado que la identificación de nuevas variantes puede, en un futuro generar nuevas líneas de tratamiento y además cumplir un papel muy importante en cuanto consejería genética.

La secuenciación próxima generación (NGS) es una herramienta muy completa, que tiene la capacidad de secuenciar a gran escala, permitiendo obtener información más precisa y específica según la patología que se sospecha.

Referencias

1. Bonilla MF, Chaskel R. Trastorno del Espectro Autista. Curso Aontínuo de Actualización en Pediatría. 2016; 15(1): 19-29.

2. Augustyn M. Autism spectrum disorder: Terminology , epidemiology , and pathogenesis. Uptodate; 2020.

Tabla 1. Estudio bioinformático de exoma clínico – elaborada por los autores

Cambio proteico	Provean	UMD- predictor	Polyphen	HSF
p.Glu516*	Patogénica	Patogénica	-	Patogénica
p.Leu748Ile	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna
p. Ile689Val	Benigna	Benigna	Benigna	Benigna

3. Gauthier J, Siddiqui T, Huashan P, Yokomaku D, Hamdan F, Champagne N, et al. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Hum Genet.* 2011; 130(4): 563–573. doi:10.1007/s00439-011-0975-z
4. Fundación avante. autismo en Colombia. Fundavante.org. Consultado en: febrero 2021. Disponible en: <https://www.fundavante.org/autismo-en-colombia>
5. Alsemari A, Al-Younes B, Goljan E, Jaroudi D, Bin Humaid F, Meyer B, et al. Recessive VARS2 mutation underlies a novel syndrome with epilepsy, mental retardation, short stature, growth hormone deficiency, and hypogonadism. *Hum Genomics.* 2017;11(1):28. doi:10.1186/s40246-017-0124-4
6. Satterstrom K, Kosmicki J, Wang j, Roeder K, Daly M, Buxbaum J. Large-Scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell.* 2020; 180: 1-17. Doi: 10.1016/j.cell.2019.12.036
7. Rubenstein J, Merzenich M. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2003; 2(5): 255-267. doi:10.1034/j.1601-183x.2003.00037.x
8. Upadhyay J, Patra J, Tiwari N, Salankar N, Ansari MN, Ahmad W. Dysregulation of multiple signaling neurodevelopmental pathways during embryogenesis: a possible cause of autism spectrum disorder. *Cells.* 2021; 10: 958. doi: 10.3390/cells10040958

©Universidad Libre 2023. Licence Creative Commons CCBYNC-ND-4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

