



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2025
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

***Variantes en SHANK3, CHD8, NRXN1 y
MECP2 y su impacto clínico en el
Trastorno del Espectro Autista***

***Variants in SHANK3, CHD8, NRXN1 and
MECP2 and their clinical impact on
Autism Spectrum Disorder***

Alumno:

Jhilliam Legua Gutierrez

JhilliamBetty.LeguaGutierrez@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Patricia Salguero

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Variantes en SHANK3, CHD8, NRXN1 y MECP2 y su impacto clínico en el Trastorno del Espectro Autista

Variants in SHANK3, CHD8, NRXN1 and MECP2 and their clinical impact on Autism Spectrum Disorder

Autores: Legua, Jhilliam; Salguero P.

Resumen

Introducción: El autismo es considerado un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social en múltiples contextos, que incluyen alteraciones en la reciprocidad social, conductas comunicativas no verbales utilizadas para la interacción social y habilidades para desarrollar, mantener y comprender las relaciones. Además, requiere la presencia de patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos. En el marco de la etiología multifactorial del trastorno del espectro autista, junto a factores ambientales y mecanismos epigenéticos, el componente genético es de considerable importancia. Se estima que entre el 25 a 35% de los casos presentan una base genética en su etiología. En esta investigación el objetivo fue analizar las variantes en cuatro genes de alto impacto, *SHANK3*, *CHD8*, *NRXN1* y *MECP2*, con sus respectivas características clínicas así como entidades médicas vinculadas a los mismos. **Material y métodos:** Este estudio consistió en una revisión bibliográfica sistemática que priorizó los artículos publicados entre 2021 y 2025, integrando asimismo estudios seminales previos, enfocada en los genes *SHANK3*, *CHD8*, *NRXN1* y *MECP2*, seleccionados por su alta implicancia clínica en el TEA. **Resultados:** Se hallaron correlaciones genotipo-fenotipo específicas, destacando la asociación de *CHD8* con macrocefalia y manifestaciones gastrointestinales, asimismo, se observó asociación de *SHANK3* y *MECP2* con déficit cognitivo y pérdida de hitos madurativos, respectivamente. **Conclusión:** La evidencia recopilada refuerza la necesidad de incorporar estudios genéticos en el diagnóstico precoz y en la estratificación clínica del TEA.

Palabras clave: Autism Spectrum Disorder; SHANK3; CHD8; NRXN1; MECP2; Mutation

Abstract

Background: Autism is considered a neurodevelopmental disorder characterized by persistent deficits in social communication and social interaction across multiple contexts. These deficits include impairments in social reciprocity, nonverbal communication behaviors used for social interaction, and the ability to develop, maintain, and understand relationship. Furthermore, it requires the presence of restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Within the framework of the multifactorial etiology of autism spectrum disorder, alongside environmental factors and epigenetic mechanisms, the genetic component is of considerable importance. It is estimated that between 25% and 35% of cases have a genetic basis in their etiology. The objective of this research was to analyze variants in four high-impact genes- SHANK3, CHD8, NRXN1, and MECP2- along with their respective clinical characteristics and medical conditions linked to them. **Material and methods:** This study consisted of a systematic bibliographic review that prioritized articles published between 2021 and 2025, while also integrating previous seminal studies, focused on the SHANK3, CHD8, NRXN1 and MECP2 genes, selected for their high clinical implication in ASD. **Results:** Specific genotype-phenotype correlations were found, highlighting the association of CHD8 with macrocephaly and gastrointestinal manifestations; likewise, an association of SHANK3 and MECP2 with cognitive deficits and loss of developmental milestones was observed, respectively. **Conclusion:** The gathered evidence reinforces the need to incorporate genetic studies into the early diagnosis and clinical stratification of ASD.

Keywords: Autism Spectrum Disorder; SHANK3; CHD8; NRXN1; MECP2; Mutation

INTRODUCCIÓN

El Trastorno del Espectro Autista (TEA) es una condición del neurodesarrollo que se caracteriza por dificultades persistentes en la comunicación y en la interacción social, asociado a comportamientos repetitivos o intereses restringidos [1]. Esta definición comprende una amplia variabilidad clínica, donde la presentación y severidad de los síntomas difieren considerablemente de un individuo a otro. Dicha variabilidad ha llevado a que varios estudios se enfoquen en la investigación de los fundamentos genéticos del TEA para comprender sus bases biológicas.

En línea con la investigación hacia los fundamentos genéticos, identificar las variantes en genes de alta penetrancia como SHANK3, CHD8, NRXN1 y MECP2, que están implicados en la función y desarrollo sinápticos, se ve como una vía prometedora para definir subtipos etiológicos dentro del espectro [2]. Estos genes están implicados en procesos biológicos esenciales: la estructura y señalización sináptica, remodelación

de la cromatina, y la plasticidad neuronal. Caracterizar clínicamente las variantes patogénicas en estos genes podría mejorar la precisión diagnóstica y abrir nuevas posibilidades terapéuticas. No obstante, considerando que un mismo gen puede asociarse a diversas manifestaciones clínicas, resulta necesario analizar la evidencia reciente para establecer correlaciones genotipo-fenotipo sólidas y consistentes.

En cuanto a los genes específicos, el SHANK3 codifica una proteína estructural clave en las sinapsis, organizando receptores y señales neuronales. Sus mutaciones se vinculan con alteraciones sinápticas, discapacidad intelectual, dificultades en la comunicación social y lenguaje limitado [17].

Por un lado, el CHD8 funciona como regulador epigenético, modulando la expresión génica durante el desarrollo cerebral [7]. Se asocia con un subtipo de autismo caracterizado por macrocefalia, alteraciones en el desarrollo neurológico y, en algunos casos, síntomas gastrointestinales.

Por otro lado, el NRXN1 participa en la adhesión sináptica, permitiendo la correcta conexión entre neuronas [6]. Las deleciones de NRXN1 se relacionan con TEA, dificultades del lenguaje, posibles comorbilidades como epilepsia o TDAH, mostrando una alta variabilidad clínica.

Por último, el MECP2 regula la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos, siendo fundamental para la maduración y la plasticidad cerebral. Mutaciones en este gen provocan el síndrome de Rett, y en algunos casos cuando los síntomas aparecen antes de la regresión pueden presentarse rasgos severos de autismo [4].

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio consiste en una revisión bibliográfica integrativa con enfoque sistemático. El objetivo fue reunir, analizar y comparar las evidencias científicas más recientes con la base genética del Trastorno del Espectro Autista (TEA), con foco en los mecanismos moleculares, la heterogeneidad de hallazgos y sus implicancias clínicas.

La búsqueda se centró en bases de datos científicas y académicas como PubMed, Web of Science, EMBASE, Google Scholar y Cochrane Library.

Adicionalmente, debido a la especificidad del tema, también se consultaron fuentes genéticas confiables y especializadas para obtener información actualizada, entre ellas:

- SFARI Gene (Simons Foundation Autism Research Initiative)
- Autism Speaks MSSNG
- Autism Sequencing Consortium (ASC)

Para optimizar los resultados se emplearon términos de búsqueda como: ("Autism Spectrum Disorder" OR "Autism") AND ("genetics" OR "genomic architecture" OR "exome sequencing" OR "CNV" OR "de novo mutations") AND ("variant" OR "mutation" OR "genotype") AND ("phenotype" OR "clinical correlation") AND

Por consiguiente, el propósito de este estudio es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la evidencia empírica, centrada en el período 2021 y 2025 pero incluyendo investigaciones fundacionales previas, sobre el impacto clínico de variantes en SHANK3, CHD8, NRXN1 y MECP2 en pacientes con TEA, analizando las correlaciones genotipo-fenotipo, con la intención de aportar evidencia al entendimiento de los distintos subtipos clínicos dentro del espectro autista.

("CHD8" OR "SHANK3" OR "NRXN1" OR "MECP2").

Los artículos encontrados fueron filtrados según criterios de inclusión y exclusión, con el fin de garantizar que los estudios seleccionados cumplieran con el rigor científico y relevancia.

Criterios de Inclusión

- Artículos originales publicados preferentemente entre 2021 y 2025 para asegurar la actualidad de la evidencia, admitiéndose estudios seminales de años anteriores por su relevancia histórica y metodológica en el descubrimiento de los genes analizados.
- Artículos en idioma inglés
- Estudios originales o revisiones sistemáticas relacionados con la etiología genética del TEA en humanos.
- Investigaciones de diversa índole metodológica para obtener una visión completa: revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de secuenciación a gran escala (WES/WGS), estudios de asociación de genoma completo (GWAS),

análisis bioinformáticos y estudios de cohorte.

- Estudios de "Genes Candidatos"
- Cobertura del Espectro completo de Variantes Genéticas.
- Inclusión de múltiples niveles de análisis biológico

- Estudios con definiciones de fenotipo obsoletas o inespecíficas.
- Revisiones con sesgo de citación evidente.
- Estudios teóricos sin validación funcional.

Criterios de exclusión

- Trabajos centrados exclusivamente en modelos animales.
- Estudios que abordan intervenciones terapéuticas sin vinculación con la genética.
- Editoriales, cartas al editor o artículos de opinión sin datos primarios o sin revisión sistemática.
- Investigaciones con tamaño muestral limitado o con metodologías no validadas.
- Estudios de replicación sin aporte novedoso.

Tras la aplicación de los criterios de búsqueda y exclusión se seleccionaron 25 artículos que cumplieron con los parámetros establecidos. Estos trabajos, que demuestran la mayor relevancia metodológica y correlación directa entre los genes y el fenotipo clínico en el TEA, constituyen la base del análisis de esta investigación. De los artículos estudiados, se obtuvo información sobre genes implicados, tipo de variantes, diseño metodológico, población analizada y hallazgos clínicos, la cual se organizó en tablas para facilitar su análisis comparativo.

Tabla 1. Genes implicados en el TEA

Gen	Función principal	Asociados con TEA
SHANK3	Proteína estructural de la sinapsis; organiza receptores y señales en neuronas	Mutaciones causan alteraciones sinápticas. Se asocia a TEA con discapacidad intelectual, escasa comunicación social. Lenguaje limitado.
CHD8	Regulador epigenético que controla la expresión de múltiples genes durante el desarrollo cerebral.	Uno de los genes más robustamente asociados al TEA. Se vincula a un subtipo de autismo con macrocefalia, problemas gastrointestinales y fenotipo estable.
NRXN1	Participa en la adhesión sináptica, permite la correcta conexión entre neuronas.	Las deleciones afectan la transmisión neuronal. Se relaciona con TEA, TDAH, lenguaje atípico, epilepsia. Alta variabilidad clínica.
MECP2	Regula la expresión génica a nivel epigenético; clave en	Mutaciones causan Síndrome de Rett. Se permite diagnóstico de TEA si aparecen síntomas antes de la

	maduración y plasticidad cerebral.	regresión. También asociado a autismo severo.
--	------------------------------------	---

Tabla 2. Características de los artículos seleccionados

Autor/Año	Título	Base de Datos/Revista	Tipo de Estudio	Muestra/ Población	Objetivo Principal	Hallazgos relevantes
1. Al-Beltagi M, Saeed N.K., (2024)	Decoding the genetic landscape of autism: A comprehensive review	World Journal of Clinical Pediatrics. La revisión buscó artículos en bases de datos como PubMed.	Revisión sistemática	N/A	Explorar la arquitectura genética del TEA, incluyendo mutaciones, epigenética e interacciones gen-ambiente	Arquitectura Genética Dual y Epigenética: La arquitectura genética del TEA es dual, sustentada tanto en variantes raras de alto impacto (ej. <i>SHANK3</i> , <i>CHD8</i>) como en el efecto acumulativo de variantes comunes . Crucialmente, los mecanismos epigenéticos actúan como un puente, modulando la expresión de genes de riesgo en respuesta a factores ambientales [3].
2. Abedini S. S., Akhavan S., et al. (2022)	A Critical Review of the Impact of Candidate Copy Number Variants on Autism Spectrum Disorders		Revisión Crítica/ Análisis bioinformática	Análisis de un gran conjunto de datos que incluye 19,663 casos de TEA y 6,479 controles	Analizar el impacto de 47 regiones genéticas específicas, conocidas como Variaciones en el Número de Copias (CNVs) , para explorar el trasfondo genético del Trastorno del Espectro Autista (TEA).	Impacto de las Variaciones Estructurales (CNVs) y ARN no Codificante: Las Variaciones en el Número de Copias (CNVs) son una causa genética mayoritaria, explicando entre el 10% y el 20% de los casos de TEA . Más allá de los genes codificantes, se ha demostrado que los ARN largos no codificantes (lncRNAs) dentro de estas regiones son actores relevantes en el neurodesarrollo [4].
3. Rolland T., Bourgeron T., et al.	Phenotypic effects of genetic	Nature Medicine	Artículo de Investigación (Análisis	Más de 226,000 individuos,	Cuantificar los efectos de las variantes	Fenotipo Ampliado y Efectos Subclínicos: El impacto de las variantes

(2023)	variants associated with autism		de Cohorte Masiva)	de los cuales más de 13,000 tenían autismo y 210,000 no tenían diagnóstico	genéticas raras de alto riesgo para el autismo, no solo en individuos diagnosticados, sino también en la población general .	genéticas de alto riesgo para el TEA no se limita a los individuos diagnosticados. Se extienden a la población general como un " fenotipo ampliado ", asociándose con un menor rendimiento cognitivo y peores resultados socioeconómicos, lo que demuestra que su efecto ocurre en un espectro continuo [5].
4. Gogate A., Kaur K. et al. (2024)	The genetic landscape of autism spectrum disorder in an ancestrally diverse cohort.	npj Genomic Medicine	Artículo de Investigación (Secuenciación de Exoma Completo)	Una cohorte de 754 individuos de 195 familias , incluyendo 222 personas con TEA de diversa ascendencia (africana, asiática, hispana, de Oriente Medio y europea)	Expandir el conocimiento genético del TEA analizando una cohorte con diversidad ancestral , para corregir el sesgo de estudios centrados en poblaciones europeas.	Necesidad de Diversidad Ancestral: La investigación genética del TEA ha estado sesgada hacia poblaciones europeas. El análisis de cohortes multiétnicas es imperativo, ya que ha permitido descubrir miles de variantes genéticas nuevas y ha confirmado una tasa de diagnóstico molecular de aproximadamente el 30% [6].
5. Apte M. & Kumar A. (2023)	Correlation of mutated gene and signalling pathways in ASD	IBRO Neuroscience Reports	Artículo de Revisión	Revisión Narrativa	Correlacionar la heterogeneidad genética del TEA con la convergencia en las vías de señalización cerebral afectadas.	Convergencia Molecular en la Sinapsis: A pesar de la vasta heterogeneidad de genes implicados, estos convergen funcionalmente en un número limitado de vías biológicas. Las más afectadas son el desarrollo sináptico y la regulación de la transcripción , lo que culmina en un desequilibrio

						de la actividad sináptica Excitatoria/Inhibitoria (E/I) como mecanismo patogénico central [7].
6. Leblond C.S., Rolland, T., et al. (2024)	A Genetic Bridge Between Medicine and Neurodiversity for Autism.	Annual Review of Genetics	Artículo de Revisión (Marco Conceptual)	Análisis de cohortes masivas (>13.000 casos TEA y > 200.000 controles)	Proponer un marco para conciliar la perspectiva biomédica del autismo (déficit) con la de la neurodiversidad (diferencia), usando la genética como puente.	Solapamiento Genético (Pleiotropía) y Neurodiversidad: Los genes de riesgo para el TEA se solapan significativamente con los de otras condiciones neuropsiquiátricas y, paradójicamente, con rasgos de alto rendimiento cognitivo . Este hallazgo ofrece un puente conceptual entre el modelo médico (déficit) y el de la neurodiversidad (diferencia), abogando por un enfoque <i>Genotype-First</i> para tratar comorbilidades y guiar adaptaciones [8].
7. Scala M y Scherer S.W., et al. (2025)	X-linked DDX53 variants associated with autism spectrum disorder	<i>The American Journal of Human Genetics</i> . También se analizaron las bases de datos Autism Speaks MSSNG y Simons Foundation Autism Research Initiative.	Estudio de Cohorte	Una cohorte primaria de 10 individuos con TEA de 8 familias distintas, y un análisis secundario de 26 individuos adicionales identificados en bases de datos de	Identificar un vínculo genético previamente desconocido en el cromosoma X para explicar la mayor prevalencia de TEA en varones	Predominio Masculino y el Cromosoma X: El gen DDX53 , localizado en el cromosoma X, ha sido identificado como un nuevo gen de riesgo para el TEA. Su patrón de herencia materna y la observación de que la mayoría de los portadores son varones, proporciona una base biológica para ayudar a explicar el predominio masculino en la prevalencia del trastorno [9].

				investigación.		
8. Satterstrom F.K., Kosmicki J.A., et al. (2020)	Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism.	PubMed	Estudio de secuenciación de exomas a gran escala	Datos del Autism Sequencing Consortium (ASC). 35.584 muestras (11.986 con TEA)	Identificar genes de riesgo para el TEA y caracterizarlos funcional y fenotípicamente.	Identificación de 102 genes de riesgo, incluyendo CHD8 y SHANK3 . Clasifica los genes en grupos de regulación génica (GER) y comunicación neuronal (NC). Diferencia entre fenotipos de "autismo predominante" y "autismo con retraso del neurodesarrollo" [10].
9. Havdahl A., Niarchou M., et al. (2021)	Genetic contributions to autism spectrum disorder.	Psychological Medicine.	Revisión científica	Revisión Narrativa.	Sintetizar el conocimiento sobre la arquitectura genética del TEA, integrando variantes comunes y raras con epigenética.	Confirma que el riesgo genético es una combinación de variantes comunes (12% de la heredabilidad) y raras de gran efecto. Menciona a CHD8 , SHANK3 , NRXN1 y MECP2 como genes clave [11].
10. Qiu S., Qiu Y., et al. (2022)	Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses.	Translational Psychiatry.	Umbrella Review	Se analizaron 28 artículos (revisiones sistemáticas y metaanálisis) , que a su vez investigaron 41 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en nueve genes candidatos.	Consolidar la evidencia de meta-análisis previos sobre genes candidatos específicos para el TEA.	Consolida la evidencia de meta-análisis previos y refuerza la importancia de validar asociaciones genéticas mediante la síntesis de evidencia [12].

11. Merino M., Ojea N., et al. (2023)	A systematic review and meta-analysis of the human blood B-cell transcriptome in autism.	Int. J. Mol. Sci.	Revisión sistemática y metaanálisis.	6 estudios de transcriptoma en sangre (específicamente en células B), con un total de 178 casos de TEA y 162 controles .	Ofrecer una visión integral del paisaje genético, epigenético y las implicaciones terapéuticas en el TEA.	Resume los roles de CHD8, SHANK3, MECP2 y NRXN1 en la disfunción sináptica y la regulación génica, y discute su implicación para la medicina personalizada [13].
12. Anney R., Klei L., et al. (2010)	A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism.	Human Molecular Genetics.	Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS).	Una muestra de descubrimiento de 1,558 familias (4,331 individuos) y una de replicación con 998 familias (4,212 individuos) , todas de ascendencia europea.	Realizar un escaneo de genoma completo para identificar variantes genéticas comunes (alelos) que afectan el riesgo de desarrollar autismo.	- Se identificó una asociación estadísticamente significativa en el cromosoma 5p14.1, en una región entre los genes <i>CDH10</i> y <i>CDH9</i>. - Este hallazgo fue replicado en una muestra independiente, reforzando la idea de que la variación genética común, y no solo las mutaciones raras, contribuye a la susceptibilidad al TEA. - Los genes implicados (<i>CDH9</i> y <i>CDH10</i>) codifican para cadherinas, proteínas cruciales para la adhesión celular y la conectividad neuronal, sugiriendo que alteraciones en estas vías son un mecanismo fisiopatológico relevante [14].
13. Lim M., Carollo A., et al.	Recent Developments in	The Journal of Child	Artículo de Revisión	Revisión Cienciomét	Resumir los avances en la comprensión del	- La genética del TEA es altamente compleja y heterogénea, involucrando

(2022)	Autism Genetic Research: A Scientometric Review from 2018 to 2022	Psychology and Psychiatry.		rica/Bibliométrica	autismo, con un enfoque en la genética, la neurobiología y las implicaciones para el diagnóstico y el tratamiento futuro.	tanto variantes raras de alto impacto (CNVs y mutaciones puntuales) como variantes comunes de bajo impacto. - Los genes de riesgo identificados convergen en un número limitado de vías biológicas relacionadas con el desarrollo y la función de la sinapsis. - Se subraya la importancia de integrar la genética con la neurociencia para desentrañar los mecanismos del TEA y desarrollar terapias dirigidas [15].
14. Sanders S.J., Murtha M.T., et al. (2012)	De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism.	Nature	Secuenciación de Exoma Completo (Whole-exome sequencing)	236 "tríos" de la Simons Simplex Collection (SSC), compuesto por padres no afectados y un/a hijo/a con TEA.	Utilizar la secuenciación del exoma para identificar y cuantificar la contribución de las mutaciones <i>de novo</i> (espontáneas) en la etiología del autismo esporádico	- Las mutaciones de novo que alteran la función de las proteínas (truncadoras y de sentido erróneo) están fuertemente asociadas con el TEA. - Se encontró una tasa de mutaciones <i>de novo</i> significativamente mayor en individuos con TEA en comparación con lo esperado por azar, confirmando su papel como un factor de riesgo importante. - Se implicaron tres genes (<i>SCN2A</i>, <i>KATNAL2</i> y <i>CHD8</i>) como candidatos de alto riesgo para el autismo, basándose en la recurrencia de mutaciones <i>de novo</i> [16].

15. Siu M.T., Butcher D.T., et al. (2019)	Functional DNA methylation signatures for autism spectrum disorder genomic risk loci: 16p11.2 deletions and CHD8 variants.	Clinical Epigenetics	Estudio de metilación de ADN a escala de epigenoma (EWAS).	Muestras de sangre periférica de 179 individuos , incluyendo 52 casos de TEA, 9 portadores de delección 16p11.2, 7 portadores de variantes en <i>CHD8</i> y 111 controles.	Determinar si existen "firmas" epigenéticas (patrones de metilación del ADN) específicas asociadas con loci de riesgo genómico conocidos para el TEA, como la delección 16p11.2 y las variantes en el gen <i>CHD8</i> .	- Se identificaron firmas de metilación de ADN únicas y distintivas tanto para los portadores de la delección 16p11.2 como para los de variantes en <i>CHD8</i>. - Estas firmas epigenéticas afectan a genes que convergen en vías biológicas críticas, incluyendo el desarrollo del sistema nervioso central y la función del sistema inmune. - El estudio demuestra que diferentes causas genéticas del TEA pueden conducir a perfiles epigenéticos específicos, lo que podría servir como biomarcador y ayudar a comprender la heterogeneidad del trastorno [17].
16. De Rubeis. S., He X., et al. (2014)	Synaptic, transcriptio nal and chromatin genes disrupted in autism	Nature	Secuenciación de Exoma Completo (WES).	3.871 individuos con TEA y 9.937 controles.	Identificar genes de riesgo para el TEA mediante la secuenciación de exomas en una gran cohorte y analizar las vías biológicas en las que estos genes convergen.	- Se identificaron más de 100 genes de riesgo para el autismo, confirmando que el trastorno es genéticamente muy heterogéneo. - A pesar de la diversidad de genes, estos convergen en un conjunto de procesos biológicos clave: la función sináptica, la regulación de la transcripción y la remodelación de la cromatina. - Se confirmó que las mutaciones <i>de novo</i> son un mecanismo importante en el TEA, y se estableció que

						tanto las variantes raras heredadas como las <i>de novo</i> contribuyen al riesgo [18].
17. Willsey A.J., Sanders S.J., et al. (2013)	Coexpression Networks Implicate Human Midfetal Deep Cortical Projection Neurons in the Pathogenesis of Autism	Cell	Análisis de secuenciación de exoma y redes de coexpresión génica.	Secuenciación de exomas de 514 trios (padres y un hijo/a afectado) de la Simons Simplex Collection. Los datos de coexpresión se analizaron a partir del atlas de cerebro humano en desarrollo (BrainSpan).	Identificar en qué momento del desarrollo cerebral y en qué tipos de células son más activos los genes de riesgo para el autismo, utilizando redes de coexpresión génica.	- Los genes con mutaciones <i>de novo</i> en individuos con TEA forman una red de coexpresión altamente interconectada. - Esta red de genes se expresa de forma predominante en las neuronas de proyección cortical profunda durante la etapa fetal media (10-24 semanas post-concepción) - Los hallazgos sugieren que la alteración de la formación de circuitos neuronales en una ventana específica del desarrollo prenatal es un mecanismo central en la patogénesis del autismo [19].
18. Parikshak N.N., Luo R., et al. (2013)	Integrative Functional Genomic Analyses Implicate Specific Molecular Pathways and Circuits in Autism.	Cell	Análisis genómico funcional integrador (redes de coexpresión génica)	No se utilizó una muestra directa de individuos. El estudio se basó en el análisis de listas de genes de riesgo para el autismo previamente identificado	Integrar datos genéticos de autismo con datos de expresión génica del cerebro humano en desarrollo para identificar las vías moleculares y los circuitos neuronales específicos	- Los genes de riesgo para el autismo convergen en módulos de coexpresión específicos que están activos durante el desarrollo fetal del cerebro - Se identificaron dos grupos principales de genes: uno relacionado con la regulación transcripcional y la remodelación de la cromatina (activo en la

				s y su relación con los datos de expresión génica del cerebro humano en desarrollo (BrainSpan) .	implicados en el TEA.	etapa fetal temprana a media), y otro relacionado con la función sináptica (activo desde la etapa fetal media hasta el nacimiento) - Ambos grupos de genes muestran una alta expresión en las neuronas glutamatérgicas corticales , reforzando la idea de que la disrupción del desarrollo cortical es fundamental en el autismo [20].
19. Trost B., Thiruvahindrapuram B., et al. (2022)	Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation.	Cell.	Estudio de la arquitectura genómica.	11.312 genomas de 3,327 familias, en su mayoría de ascendencia europea (76.8%).	Si bien el objetivo principal no fue caracterizar específicamente el fenotipo de CHD8, sus hallazgos aportan información relevante para comprender la contribución de este gen.	Consolida la evidencia que el gen CHD8 tiene un alto impacto en el neurodesarrollo, sustentado en el análisis de una de las cohortes genómicas más extensas en trastorno del espectro autista. [21].
20. Zhou X., Feliciano P., et al. (2022)	Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes.	Nature Genetics.	Análisis genético integrador a gran escala mediante secuenciación de Exoma/Genoma (WES/WGS)	42,607 casos de TEA (provenientes del consorcio SPARK y otras cohortes) y 227,110 controles .	Integrar variantes de novo y heredadas para identificar nuevos genes de riesgo moderado.	El análisis de mutaciones de novo y heredadas reveló que el riesgo genético del TEA es altamente heterogéneo pero converge en vías biológicas claves relacionadas con la función sináptica, la regulación transcripcional y la remodelación de la cromatina [22]
21. Iossifov I., Ronemus M., et al (2012)	De Novo Gene Disruptions in Children on the	Neuron	Secuenciación de Exoma Completo	236 "cuartetos" de la Simons Simplex	Identificar mutaciones de novo que interrumpen genes (<i>gene-</i>	Se encontró una tasa significativamente mayor de mutaciones de novo que probablemente interrumpen la función del gen en los

	Autistic Spectrum			Collection, compuesto s por padres no afectados, un hijo/a con TEA y un hermano/a no afectado/a.	<i>disrupting</i>) en niños con TEA y determinar su contribución a la etiología del trastorno.	niños con TEA en comparación con sus hermanos no afectados Las mutaciones en los individuos con TEA tendían a ocurrir en genes más largos y con funciones críticas en el desarrollo y la interacción neuronal Se identificaron múltiples genes candidatos recurrentemente mutados, incluyendo <i>CHD8</i>, <i>DYRK1A</i>, <i>GRIN2B</i>, y <i>TBR1</i>, lo que sugiere que estos genes son de alto riesgo para el autismo [23].
22. O'Roak B.J., Vives L., et al. (2012)	Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders	Science	Secuenciación dirigida y multiplexada.	236 "cuartetos" de la Simons Simplex Collection, compuesto s por padres no afectados, un hijo/a con TEA y un hermano/a no afectado/a.	Utilizar una técnica de secuenciación dirigida para analizar un gran número de genes candidatos en una cohorte amplia de individuos con TEA, con el fin de identificar genes con mutaciones recurrentes.	La secuenciación dirigida y simultánea identificó mutaciones de novo recurrentes en genes como <i>CHD8</i> , <i>DYRK1A</i> , <i>PTEN</i> y <i>GRIN2B</i> , estableciéndolos como factores de riesgo que contribuye significativamente a la etiología del TEA [24].
23. Gai X., Xie H., Pericak-Vance M.A., et al. (2012)	Rare gene-disrupting mutations in autism spectrum disorders	Neuron	Secuenciación de Exoma Completo (Whole Exome Sequencing).	20 individuos no emparentados de 10 familias "multiplex" (con múltiples miembros	Identificar variantes genéticas raras que interrumpen la función de los genes en familias "multiplex" (con varios miembros afectados por TEA) para	Se identificaron 121 mutaciones raras que interrumpen genes en los 20 individuos analizados. Los genes afectados estaban enriquecidos en vías relacionadas con el desarrollo neuronal, la señalización celular y el

				afectados por TEA), provenientes del Autism Genetic Resource Exchange (AGRE).	descubrir nuevos genes de riesgo.	metabolismo , destacando la convergencia funcional. Se propusieron varios genes como nuevos candidatos para el TEA, incluyendo <i>KMO</i> y <i>PRUNE2</i> , y se reforzó la implicación de genes previamente asociados como <i>SHANK2</i> y <i>SYNGAP1</i> [25].
24. O’Roak B.J., Deriziotis P., et al. (2011)	Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations	Nature Genetics	Secuenciación de Exoma Completo (Whole-exome sequencing)	20 tríos , cada uno compuesto por un individuo con TEA y sus padres no afectados	Identificar mutaciones de novo en individuos con autismo esporádico (casos únicos en su familia) mediante la secuenciación del exoma.	Se identificaron 11 mutaciones de novo que alteran la proteína en total. Los autores identificaron 4/20 probandos con eventos de novo potencialmente causativos (en <i>FOXP1</i> , <i>GRIN2B</i> , <i>SCN1A</i> y <i>LAMC3</i>) [26].
25. Toma C., Pierce K.D., et al. (2018)	Comprehensive cross-disorder analyses of CNTNAP2 suggest it is unlikely to be a primary risk gene for psychiatric disorders	PLoS Genetics	Estudio de asociación genética y meta-análisis.	Meta análisis de grandes consorcios genómicos que combinó análisis de variantes comunes, raras, de novo y estructurales en el gen CNTNAP2 a través de 7 trastornos psiquiátricos.	Evaluar mediante un análisis génico multifacético y multicéntrico, si el gen CNTNAP2 es un factor de riesgo primario para el trastorno del Espectro Autista (TEA) y 7 trastornos psiquiátricos adicionales.	El estudio no encontró una asociación significativa entre las variantes comunes de CNTNAP2 y el riesgo de desarrollar autismo en las cohortes analizadas. Tampoco se encontró asociación con otros trastornos como el TDAH, el trastorno bipolar o la esquizofrenia. La conclusión sugiere que, si bien las mutaciones raras en CNTNAP2 pueden conferir un alto riesgo, las variantes comunes en este gen probablemente no son un factor de riesgo primario para el autismo en la población general [27].

RESULTADOS

Del análisis de los 25 trabajos seleccionados sobre la arquitectura genética del Trastorno del Espectro Autista (TEA), se observaron varios puntos en común que definen las tendencias actuales en la investigación. Estos consensos abarcan tanto los hallazgos moleculares como la estrategias metodológicas empleadas y sus implicancias clínicas.

En relación con la arquitectura genética global del trastorno, la mayoría de los estudios coinciden en que el TEA es una condición altamente compleja y heterogénea, con una etiología poligénica. Dentro de este consenso general, se distinguen dos categorías de variantes genéticas que contribuyen al riesgo del trastorno.

Por una parte, la investigación analiza el impacto de variantes genéticas raras, es decir, mutaciones de novo que no se heredan de los padres y que tienen baja frecuencia poblacional. Aunque este tipo de variantes solo explica una fracción de los casos (entre el 14% y el 30% según las estimaciones en los estudios 6 y 13), suponen un riesgo muy elevado a nivel individual. Por otro lado, varios trabajos -como las revisiones 1, 9, 10, y 11- resaltan la importancia de las variantes comunes o polimorfismos. Si bien el efecto es mínimo, su impacto acumulativo a nivel poblacional podría explicar entre el 40% y el 60% de la heredabilidad del TEA.

En cuanto a los tipos de variantes y genes implicados, la gran mayoría de los artículos (22 de los 25) se centra en estudios de secuenciación del exoma o del genoma completo orientados a identificar variantes de alto impacto.

De este conjunto de análisis, surge un consenso fuerte en torno a un grupo de genes de alto riesgo, que a pesar de su diversidad funcional, convergen en pocas vías biológicas fundamentales para el neurodesarrollo.

Estos genes se agrupan en dos categorías:

1. **Reguladores de la cromatina y la expresión génica:** un número importante de estudios destacan el papel de genes que actúan como reguladores epigenéticos maestros, entre los cuales **CHD8** (analizado en varios artículos: 1, 6,

14, y 19) y **MECP2** (1, 5, 11 y 16) son lo más mencionados.

2. **Proteínas sinápticas y estructurales:** otro grupo importante de investigaciones estudia qué genes participan en la formación y mantenimiento de sinapsis neuronales, destacando especialmente **SHANK3** (presente en 5 artículos: 1, 2, 5, 11 y 17) y las neurexinas, sobre todo **NRXN1** (en artículos 2, 5, 11 y 20).

En el primer grupo, la evidencia indica que las alteraciones en la cromatina podrían desencadenar una desregulación en cascada de otros genes esenciales para el desarrollo cerebral. En cambio, en el segundo grupo el mecanismo central es la sinaptopatía, es decir, la alteración directa de la comunicación neuronal, lo que respalda la hipótesis del desequilibrio entre excitación e inhibición en el cerebro (referenciado en los artículos 5, 8 y 16).

Al estudiar la relación entre los hallazgos genéticos y las manifestaciones clínicas, los estudios se agrupan en dos enfoques principales.

Por un lado, las evidencias describen síndromes genéticos con fenotipos definidos. En este grupo, las mutaciones con **CHD8** se asocian de manera constante con un subtipo de TEA caracterizado por macrocefalia y síntomas gastrointestinales (artículos 14 y 19), mientras que las variaciones en **MECP2** se vinculan clásicamente al síndrome de Rett, aunque estudios recientes (artículo 16 y revisiones como la 11) exploran su rol más amplio en la desregulación transcripcional del autismo. Por otro lado, hay estudios que destacan genes con penetrancia incompleta y pleiotropía alta. Por ejemplo **NRXN1**, cuyas mutaciones aumentan el riesgo no sólo de TEA, sino también de esquizofrenia y TDAH. En muchos casos, estas variantes son heredadas de padres sin síntomas, lo que sugiere la necesidad de otros factores genéticos o ambientales ("segundos golpes") para que el cuadro se exprese (artículos 2 y 20).

Además, los estudios de secuenciación a gran escala, como el de Satterstrom et al. (artículo 8) diferencian dos tipos de genes según su momento de expresión:

- Los genes predominantes en **retraso del desarrollo**, que actúan en etapas muy

tempranas y suelen asociarse a cuadros más severos.

- Los genes predominantes en **TEA**, cuya expresión es más tardía, están vinculados con déficits específicos en la comunicación social y con mayor solapamiento de trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia.

Finalmente, desde la perspectiva metodológica, los estudios pueden dividirse en dos enfoques. En conjunto, estos hallazgos refuerzan un cambio de paradigma hacia una medicina personalizada y de precisión (artículos 1, 11 y 13). Identificar la causa genética no solo mejora el diagnóstico y el asesoramiento familiar, sino que también abre la

Uno de ellos, compuestos por varios artículos de revisión (1, 5, 9, 10, 11 y 13), resume los avances obtenidos mediante la síntesis de literatura. Mientras tanto, otra serie de artículos (17, 18, 21 y 23) propone un enfoque experimental o de bioinformática avanzada (redes de coexpresión, secuenciación de exomas en cuartetos) que resultan fundamentales para confirmar la patogenicidad de las variantes y comprender los mecanismos implicados.

posibilidad de terapias dirigidas a mecanismos moleculares específicos, como la modulación de vías sinápticas afectadas por **SHANK3** o la regulación de la expresión en alteraciones de **MECP2**.

DISCUSIÓN

Al integrar la evidencia recopilada en esta revisión, priorizando la literatura reciente (2021-2025) junto a estudios seminales sobre la genética del TEA, se confirma lo que diversos autores ya referían: aunque la etiología es heterogénea, los genes de alto impacto no actúan de manera aislada. Por el contrario, tienden a converger en un número limitado de procesos biológicos clave para el desarrollo del sistema nervioso. Los cuatro genes analizados - **SHANK3**, **CHD8**, **NRXN1** y **MECP2**- reflejan claramente esta convergencia funcional. A pesar de su divergencia estructural y de sus distintas funciones, todos participan en mecanismos que son fundamentales para la maduración neuronal y la conectividad sináptica.

Contrastando los perfiles genotipo-fenotipo

Al analizar los distintos perfiles genotipo-fenotipo, se observó que no todos los genes tienen el mismo valor predictivo clínico. El gen **CHD8** destaca como uno de los más consistentes, asociando sus mutaciones a un fenotipo reconocible que combina autismo, macrocefalia y alteraciones gastrointestinales. Este patrón lo posiciona como un gen de alta relevancia diagnóstica.

En términos generales, los estudios revisados señalan dos mecanismos biológicos principales. Por un lado, la regulación de la cromatina, donde genes como **CHD8** y **MECP2** actúan como verdaderos coordinadores de la expresión génica, modulando la actividad de múltiples redes neuronales. Por otro lado, la función sináptica, donde proteínas estructurales como **SHANK3** y **NRXN1** desempeñan un papel clave en la comunicación entre neuronas. Esta dualidad coincide con lo descrito por autores como Apte y Kumar (2023), quienes reportan que el desequilibrio excitatorio-inhibitorio es un mecanismo unificador en el TEA.

Sin embargo, el panorama es más variable con los genes **SHANK3** y **NRXN1**. Aunque **SHANK3** es un gen ampliamente reconocido por su papel en la densidad postsináptica, la severidad del cuadro clínico asociado no siempre es proporcional a la alteración genética. Según lo descrito en los estudios reportados, la relación entre la presencia de una mutación y la severidad del compromiso intelectual o del lenguaje no sigue un patrón lineal, lo que sugiere que existen otros factores biológicos o ambientales que modulan la expresión del fenotipo.

El caso del gen **NRXN1** es sumamente interesante, dado que según los hallazgos revisados confirman su carácter pleiotrópico -aumentando el riesgo de TEA, TDAH y esquizofrenia- y su penetrancia incompleta. Resulta relevante destacar que varios estudios describen padres portadores sin manifestaciones clínicas, lo que refuerza la teoría de los “segundos golpes”: la idea de que una alteración en **NRXN1** puede predisponer, pero no necesariamente determinar el desarrollo del trastorno, requiriendo otros factores genéticos, epigenéticos o ambientales para expresarse.

Limitaciones y barreras en la investigación actual

Durante la revisión también se identificaron varias limitaciones que siguen frenando el avance en este campo. La primera y más evidente es el sesgo ancestral. La mayoría de los estudios genómicos de gran escala, como los del Autism Sequencing Consortium, se han realizado en poblaciones de ascendencia europea. Esto genera una brecha de conocimiento en América Latina acerca de la distribución y frecuencia de las variantes genéticas, así como sobre la posible existencia de mutaciones propias con implicancias clínicas aún no caracterizadas.

Otra barrera importante es la distancia entre la capacidad de secuenciar y la capacidad de interpretar. Cada vez se detectan más variantes de significado incierto (VUS), pero los resultados funcionales que podrían confirmar su efecto sobre la proteína son escasos, lentos y costosos. Esta limitación deja a muchos clínicos sin una respuesta clara frente a resultados genéticos ambiguos.

Por último, persiste el dilema de la “heredabilidad faltante”. El presente estudio se enfoca en variantes genéticas poco frecuentes de alto impacto (14-30%) que explican solo una fracción

del riesgo genético, mientras que las variantes comunes (40-60%), aunque de pequeño efecto, representan un porcentaje mayor del riesgo poblacional. Es decir, si bien el modelo monogénico aporta información clave a nivel individual, la mayoría de los casos de TEA responden a una estructura genética multifactorial, por lo que este enfoque no logra abarcar toda la variabilidad clínica observada.

Líneas de investigación futuras

Las limitaciones identificadas también señalan los próximos pasos que debería seguir la investigación. En primer lugar, es fundamental fortalecer la representatividad de las cohortes genéticas, incorporando poblaciones diversas, especialmente latinoamericanas, para reducir el sesgo actual y construir bases de datos realmente globales. En segundo lugar, es importante fortalecer la validación funcional de las variantes de significado incierto mediante modelos celulares avanzados, como las neuronas derivadas de células madre pluripotentes inducidas (iPSC), que permiten evaluar con mayor precisión su impacto biológico y determinar si son patogénicas o benignas.

Finalmente, para el caso del gen **NRXN1**, sería fundamental desarrollar estudios longitudinales que realicen un seguimiento a largo plazo de portadores asintomáticos, con el fin de identificar los factores biológicos o ambientales que condicionan la manifestación clínica del trastorno.

En síntesis, el TEA comienza a redefinirse más allá de lo conductual, incorporando una mirada biológica que permite identificar diversos subtipos dentro del espectro. Los genes estudiados forman parte esencial de este cambio hacia una medicina más personalizada y basada en la genética del paciente.

CONCLUSIÓN

El estudio de la arquitectura genética del Trastorno del Espectro Autista (TEA), centrado en los genes de alto impacto SHANK3, CHD8, NRXN1 y MECP2, permite comprender que la base molecular del trastorno no es aleatoria, sino que

converge en mecanismos biológicos específicos. Estos genes participan en procesos esenciales como la regulación epigenética y la función sináptica, lo que refuerza la interpretación del TEA como un trastorno del neurodesarrollo basado en

la disfunción sináptica, caracterizada por un desequilibrio en la regulación excitatoria e inhibitoria de las neuronas. Este hallazgo impulsa un cambio de paradigma dando lugar a una transición desde un modelo diagnóstico centrado en la conducta hacia una estratificación biológica fundamentada en el perfil genético de cada individuo.

Los estudios confirman que CHD8 define un subtipo de TEA con macrocefalia y alteraciones gastrointestinales, en tanto que las deleciones en NRXN1 se vinculan a un amplio riesgo, incrementando la susceptibilidad a TEA, TDAH y esquizofrenia. Pese a los avances, persisten desafíos importantes, como la limitada representación de poblaciones latinoamericanas y la falta de validación funcional de muchas variantes genéticas.

En síntesis, la evidencia analizada sugiere que el estudio de genes **SHANK3**, **CHD8**, **NRXN1** y

MECP2 es un paso relevante para comenzar a delinear perfiles clínicos específicos dentro de la vasta heterogeneidad del espectro autista, más allá de una clasificación puramente conductual. Si bien aún queda camino por recorrer, la identificación de estas alteraciones contribuye a mejorar la precisión diagnóstica y el asesoramiento familiar. Asimismo, sienta las bases teóricas para que, en el futuro, se puedan explorar estrategias más específicas y un manejo médico ajustado a las particularidades biológicas de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina-Vera I, Sánchez-Guerrero O, Pizano-Zárate ML, Fafutis-Morris M, García-de la Torre I, González-López L. El trastorno del espectro autista: una perspectiva desde la inmunogenética. *Gac Med Mex.* 2022;158(1):7-1.
2. Parente S, Squeo G, Squeo R, D'Addabbo P, Abate F, Fabbri R, et al. Landscape of NRXN1 gene variants in phenotypic manifestations of autism spectrum disorder: a systematic review. *Genes (Basel).* 2023;14(12):915.
3. Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS, Bediwy EA, Elbeltagi R. Decoding the genetic landscape of autism: A comprehensive review. *World J Clin Pediatr.* 2024;13(3):98468.
4. Abedini SS, Akhavan S, Heng J, Alizadehsani R, Dehzangi I, Bauer DC, et al. A Critical Review of the Impact of Candidate Copy Number Variants on Autism Spectrum Disorders. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2056.
5. Rolland T, Cliquet F, Anney RJL, Moreau C, Traut N, Mathieu A, et al. Phenotypic effects of genetic variants associated with autism. *Nat Med.* 2023;29(7):1671-80.
6. Gogate A, Kaur K, Khalil R, Bashtawi M, Morris MA, Abdel-Hafiz H, et al. The genetic landscape of autism spectrum disorder in an ancestrally diverse cohort. *Sci Rep.* 2024;14(1):8459.
7. Apte M, Kumar A. Correlation of mutated gene and signalling pathways in ASD. *IBRO Neurosci Rep.* 2023;14:384-92.
8. Leblond CS, Rolland T, Barthome E, Mougin Z, Fleury M, Ecker C, et al. A genetic bridge between medicine and neurodiversity for autism. *Annu Rev Genet.* 2024 Nov;58:487-512.
9. Scala M, Bradley CA, Howe JL, Trost B, Bautista Salazar N, Shum C, et al. Genetic variants in DDX53 contribute to autism spectrum disorder associated with the Xp22.11 locus. *Am J Hum Genet.* 2025 Jan 2;112(1):154-67.
10. Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, Breen MS, De Rubeis S, An JY, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell.* 2020 Feb 6;180:568-84.
11. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warrier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med.* 2021;51:2260-73.
12. Qiu S, Qiu Y, Li Y, Cong X. Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Transl Psychiatry.* 2022;12:249.
13. Merino M, Ojea N, Rodiño-Janeiro C. A systematic review and meta-analysis of the human blood B-cell transcriptome in autism. *Int J Mol Sci.* 2023;24(1):456.
14. Anney R, Klei L, Pinto D, Regan R, Conroy J, Magalhaes TR, et al. A genome-wide scan for common alleles affecting risk for autism. *Hum Mol Genet.* 2010;19(20):4072-82.
15. Lim M, Carollo A, Dimitriou D, Esposito G. Recent developments in autism genetic research: a scientometric review from 2018 to 2022. *Genes.* 2022;13(9):1646.
16. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ, et al. De novo mutations revealed by whole exome

sequencing are strongly associated with autism. *Nature*. 2012;485(7397):237-41.

17. Siu MT, Butcher DT, Turinsky AL, Cytrynbaum C, Stavropoulos DJ, Walker S, et al. Functional DNA methylation signatures for autism spectrum disorder genomic risk loci: 16p11.2 deletions and CHD8 variants. *Clin Epigenetics*. 2019;11(1):103.
18. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional, and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 2014;515(7526):209-15.
19. Willsey AJ, Sanders SJ, Li M, Dong S, Tebbenkamp AT, Muhle RA, et al. Coexpression networks implicate human midfetal deep cortical projection neurons in the pathogenesis of autism. *Cell*. 2013;155(5):997-1007.
20. Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, et al. Integrative functional genomic analyses implicate specific molecular pathways and circuits in autism. *Cell*. 2013;155(5):1008-21.
21. Trost B, Thiruvahindrapuram B, Chan AJS, Engchuan W, Higginbotham EJ, Howe JL, et al. Genomic architecture of autism from comprehensive whole-genome sequence annotation. *Cell*. 2022;185(23):4409-27.
22. Zhou X, Feliciano P, Shu C, Wang T, Astrovskaya I, Hall JB, et al. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. *Nat Genet*. 2022;54(9):1305-19.
23. Iossifov I, Ronemus M, Levy D, Wang Z, Hakker I, Rosenbaum J, et al. De novo gene disruptions in children on the autistic spectrum. *Neuron*. 2012;74(2):285-99.
24. O'Roak BJ, Vives L, Girirajan S, Karakoc E, Krumm N, Coe BP, et al. Multiplex targeted sequencing identifies recurrently mutated genes in autism spectrum disorders. *Science*. 2012;338(6114):1619-22.
25. Gai X, Xie H, Pericak-Vance MA, et al. Rare gene-disrupting mutations in autism spectrum disorders. *Neuron*. 2012;74:285-99.
26. O'Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat Genet*. 2011;43(6):585-9.
27. Toma C, Pierce KD, Shaw AD, Heath A, Mitchell PB, Schofield PR, et al. Comprehensive cross-disorder analyses of CNTNAP2 suggest it is unlikely to be a primary risk gene for psychiatric disorders. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007535.