

## HEREDABILIDAD EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

JESÚS EIRÍS-PUÑAL, E. MONTEAGUDO-SAAVEDRA

Unidad de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario. Santiago de Compostela, España

**Dirección postal:** Dr. Jesús Eiris Puñal, Unidad de Neuropediatría. Complejo Hospitalario Universitario. La Choupana s/n. 15706 Santiago de Compostela, España

**E-mail:** eirisjm@yahoo.es

### Resumen

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) comparten dos características principales: su alta comorbilidad entre ellos y otros procesos - trastornos psiquiátricos y epilepsia- y su elevada heredabilidad, con una brecha entre la extraída a través de estudios familiares (heredabilidad familiar, 0.66) y la obtenida a través de estudios genéticos (heredabilidad genética, 0.19).

Existe una fuerte correlación genética entre los TND y los diferentes trastornos de conducta, con un coeficiente de correlación genética familiar estimado en 0.62, sugiriendo una carga genética compartida que abarca a estos procesos y también a otros como el trastorno bipolar, la esquizofrenia o la depresión.

La heredabilidad perdida, carga mutacional y vulnerabilidad genética son conceptos importantes para la comprensión de las complejas interacciones entre diferentes TND y sus comorbilidades, así como para ilustrar la discrepancia entre las cifras de heredabilidad genética y familiar. La vulnerabilidad genética determina qué genes son más propensos a causar enfermedades cuando están mutados; la carga mutacional acumula los efectos genéticos que influyen en la expresión fenotípica de un trastorno, pudiendo la interacción entre diferentes variantes (epistasia) y su acumulación, incluyendo variantes comunes, amplificar la probabilidad de desarrollar un trastorno. La heredabilidad perdida ilustra la proporción de la heredabilidad no explicada por variantes genéticas identificadas. Aunque los estudios de asociación genómica (GWAS) identifican variantes comunes asociadas a enfermedades, estas suelen explicar solo una pequeña parte del riesgo genético total pudiendo esta

brecha relacionarse con diferentes factores, entre ellos variantes raras presentes en regiones no codificantes, factores epigenéticos que regulan genes vulnerables e interacciones complejas entre genes.

**Palabras clave:** heredabilidad genética y familiar, heredabilidad perdida, carga mutacional. vulnerabilidad genética

### Abstract

#### *Heritability in neurodevelopmental disorders*

Neurodevelopmental disorders (NDD) share two main characteristics: their high comorbidity between them and other processes - psychiatric disorders and epilepsy - and their high heritability, with a gap between that extracted through family studies (familial heritability, 0.66) and that obtained through genetic studies (genetic heritability, 0.19).

There is a strong genetic correlation between NDD and different behavioral disorders, with a familial genetic correlation coefficient estimated at 0.62, suggesting a shared genetic load that encompasses these processes as well as others such as bipolar disorder, schizophrenia or depression.

Missing heritability, mutational load and genetic vulnerability are important concepts for understanding the complex interactions between different NDD and their comorbidities, as well as for illustrating the discrepancy between genetic and familial heritability figures. Genetic vulnerability determines which genes are more likely to

cause diseases when mutated; Mutational load accumulates the genetic effects that influence the phenotypic expression of a disorder, and the interaction between different variants (epistasis) and their accumulation, including common variants, can amplify the probability of developing a disorder. Missing heritability illustrates the proportion of heritability not explained by identified genetic variants. Although genome-wide association studies (GWAS) identify common variants associated with diseases, these usually explain only a small part of the total genetic risk. This gap can be related to different factors, including rare variants present in non-coding regions, epigenetic factors that regulate vulnerable genes, and complex interactions between genes.

**Key words:** genetic and familial heritability, missing heritability, mutational load, genetic vulnerability

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son procesos clínicos y etológicamente heterogéneos caracterizados por déficits en el desarrollo cognitivo, del lenguaje, conducta y/o habilidades motoras causantes de un deterioro del funcionamiento personal, social, académico y/u ocupacional. Obedecen a una alteración en el desarrollo neuronal e incluyen el retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, trastornos de la comunicación, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastornos específicos del aprendizaje y los trastornos motores del neurodesarrollo.

Aunque *a priori* podría sorprender que procesos tan aparentemente diferentes como el trastorno del aprendizaje de la lectura o el trastorno de tics y la discapacidad intelectual o autismo se agrupen bajo una categoría común, al menos 3 aspectos dan soporte a esta unificación, a) todos satisfacen el marco conceptual que los unifica, b) su elevada comorbilidad y c) su elevada hereditabilidad.

### Comorbilidad de los TND

La elevada comorbilidad de los TND está ampliamente referenciada y alude tanto a la coexistencia de diferentes TND en un mismo individuo como a la posible concurrencia de otros procesos como ansiedad, depresión o epilepsia<sup>1,2</sup>.

La comorbilidad es más la regla que la excepción en los TND. El acrónimo ESSENCE (del inglés *Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations*), alude a las alertas en etapas tempranas de desarrollo en relación a, a) desarrollo general, (b) comunicación y len-

guaje, (c) interrelación social, (d) coordinación motora, (e) atención, (f) actividad, (g) comportamiento, (h) estado de ánimo y/o (i) sueño. Los problemas importantes en al menos un dominio de ESSENCE antes de los 5 años suelen predecir problemas importantes en el mismo dominio o en dominios superpuestos años después<sup>2</sup>.

Las bases que sustentan la comorbilidad entre los TND y otros procesos incluyen diferentes contribuciones aisladas o combinadas entre factores genéticos y ambientales que conllevan una disfunción neurobiológica a través de una conectividad neuronal deficiente o excesiva, alteraciones en la neurotransmisión o en plasticidad y apoptosis. A pesar de los avances genéticos la aplicabilidad práctica en la identificación etiológica sigue siendo baja y al margen de la contribución de factores extrínsecos no contempla la creciente contribución de factores epigenéticos<sup>3,4</sup>.

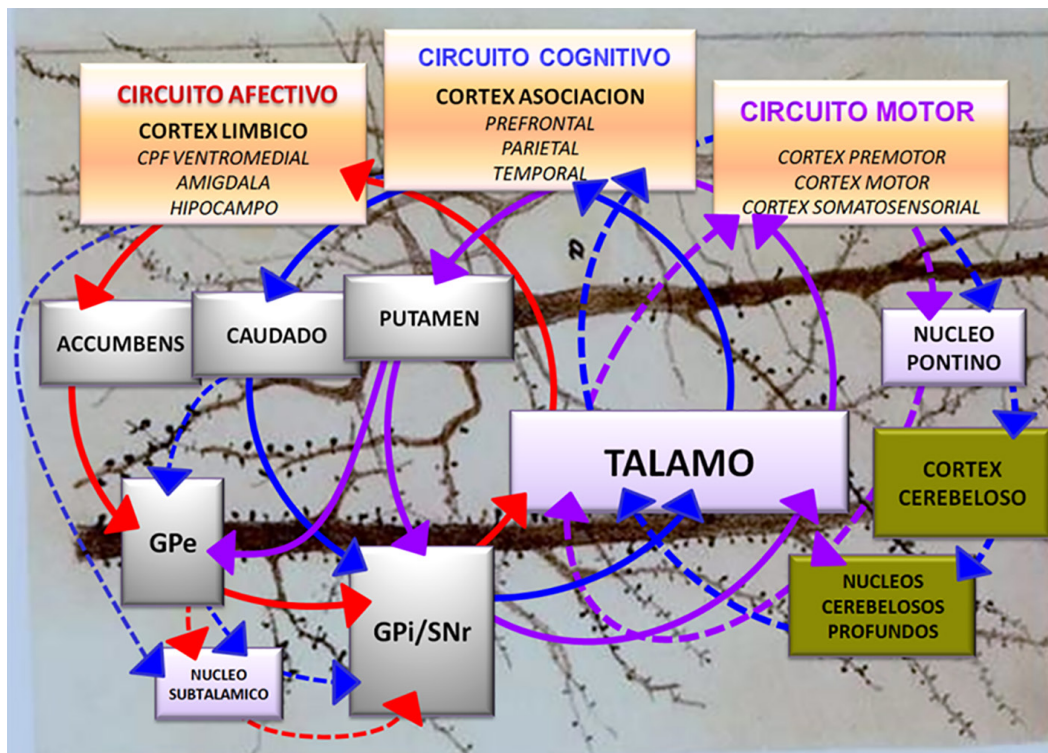
El modelo de conectividad anatómica propuesto por Arnsten<sup>5</sup> ayuda a integrar la imbricación de estructuras cerebrales que sustentan la disfuncionalidad de los TND. Propuesto para el TDAH, puede generalizarse a otros procesos pues incluye la interconectividad y regulación de circuitos afectivos, cognitivos y motores del SNC conformando una intrincada red neuronal que se dispone en bucles con proyecciones eferentes y retornos aferentes implicando a estructuras corticales y subcorticales. Esta interconectividad anatómica y molecular que la sustenta, tanto en su formación prenatal como en el desarrollo posterior, contribuye a la explicación de la comorbilidad (Fig 1).

### Hereditabilidad de los TND

Hereditabilidad es una medida estadística que estima hasta qué punto las diferencias genéticas entre individuos contribuyen a las variaciones observadas en un rasgo específico dentro de una población. Al margen de la contribución genética, la hereditabilidad no implica la atribución de un papel exclusivo a los genes e incluye la influencia de factores ambientales y epigenéticos<sup>6</sup>.

La identificación y comprensión de cambios epigenéticos ha abierto una atalaya sobre la que contemplar la hereditabilidad en los TND y avanzar en el desarrollo de nuevas vías para tratamientos potenciales que podrían revertir o modificar estas alteraciones epigenéticas. Algunos

**Figura 1** | Modificado de Arnsten et al (5). Esquema de conectividad anatómica y funcional de los circuitos afectivo, cognitivo y motor en TDAH



cambios en la metilación del ADN y modificaciones de las histonas pueden alterar el funcionamiento de genes implicados en neurodesarrollo, subyaciendo en su origen la exposición a diferentes factores de adversidad. Algunas modificaciones epigenéticas pueden ser heredables, lo que conlleva a su segregación familiar, tanto de procedencia materna como paterna y con la subsiguiente influencia en genes implicados en neurodesarrollo. Algunas evidencias resaltan la relevancia de factores de impronta en el desarrollo humano y que éstos pueden tener lugar en las células germinales previos a la fecundación y también de que el estilo de vida del padre afecta la salud de la descendencia, con evidencias por ejemplo de alteraciones en la metilación en los espermatozoides ligados a una dieta deficiente en folato<sup>3,4</sup>.

Son múltiples los estudios sobre hereditabilidad en TND, focalizándose mayoritariamente en TEA y TDAH<sup>7,8</sup>. Un reciente metaanálisis<sup>6</sup> examina 296 estudios, abarcando más de cuatro millones de individuos, para sintetizar el conocimiento sobre la hereditabilidad y contribución de factores genéticos y ambientales, así como

la superposición genética entre distintos TND y entre TND y diferentes trastornos conductuales. Destaca una hereditabilidad basada en SNPs muy inferior a la estimada con estudios familiares, relacionándose este hecho con que los SNPs capturan solo variaciones genéticas comunes, mientras que los estudios familiares consideran una gama más amplia de influencias genéticas, incluidas variantes raras y factores epigenéticos. La Tabla 1 sintetiza los resultados principales.

Es relevante la discrepancia entre la hereditabilidad familiar, 0.66 y la basada en SNPs, 0.19. Las correlaciones genéticas meta-analíticas entre los diferentes TND fueron moderadas, pero variaron considerablemente entre pares de trastornos, mientras que la superposición genética entre TND y trastornos conductuales fue muy elevada, con una correlación genética familiar de 0.62. Se encontraron correlaciones genéticas sustanciales entre TEA y TDAH, TDAH y trastornos motores, y entre trastornos de la comunicación y trastornos específicos del aprendizaje. La superposición genética fue moderada entre trastornos de la comunicación y trastornos mo-

**Tabla 1** | Recopilación de las tasas de hereditabilidad en los trastornos del neurodesarrollo en estudios de asociación genómica (GWAS) (12)

	N° estudios		Hereditabilidad familiar	Hereditabilidad SNPs
	Familiares	SNPs		
Global	236	29	0.66	0.19
Trastorno del desarrollo intelectual	2	-	0.86	-
Trastornos de la comunicación	23	40.67	0.30	
Trastornos espectro autista	36	15	0.74	0.15
Trastorno por déficit de atención e hiperactividad	121	14	0.71	0.22
Trastornos específicos del aprendizaje	89	9	0.62	0.27
Trastornos motores	7	-	0.73	-

tores y muy débil entre TDAH y trastornos específicos del aprendizaje.

La elevada brecha existente entre hereditabilidad familiar y genética suscita una reflexión sobre la rentabilidad clínica de los estudios en la identificación etiológica o fisiopatológica de los TND. La mayoría de los estudios se han focalizado en TDAH y TEA, y aunque la rentabilidad en cuanto a identificación de hallazgos positivos ha ido incrementándose siguiendo a los avances genéticos, dista mucho de alcanzar una cifra que se aproxime a la tasa de hereditabilidad familiar.

### Carga mutacional y vulnerabilidad genética

La carga mutacional y vulnerabilidad genética son factores clave en la comprensión de la variabilidad fenotípica asociada a diferentes variantes genéticas<sup>9</sup>.

La vulnerabilidad alude a la capacidad de un gen para tolerar variantes en su secuencia. A menor tolerancia, mayor nivel de vulnerabilidad. Algunos genes son haplo-insuficientes, caracterizándose por una elevada sensibilidad a dosis y siendo por tanto altamente vulnerables y con riesgo significativo de enfermedad. Este extremo incluiría a genes como *DEPDC5*, *CACNA1A* y *SCN8A* con alta probabilidad de inducir fenotipos clínicos monogénicos en ausencia de otros eventos causales, categorizándose como variantes raras de elevada penetrancia asociadas y sujetas a una elevada presión selectiva negativa, por lo que tienden a ser eliminadas gradualmente de la población<sup>9</sup>.

El extremo opuesto contemplaría genes de menor sensibilidad a mutaciones disruptivas

cuyas variantes no están bajo presión selectiva negativa y transmitidas frecuentemente en familias durante generaciones<sup>10</sup>. Aunque habitualmente no causan *per se* enfermedades y se englobarían en una categoría de variantes comunes con bajo riesgo, algunos estudios han demostrado que una parte significativa de los trastornos neurodegenerativos de naturaleza poligénica pueden atribuirse a variantes genéticas comunes<sup>10,11</sup>. Algunas afectan tanto al riesgo global como a la presentación clínica de diferentes TND, incluso en individuos que portan variantes monogénicas conocidas, destacando la importancia de considerar la variabilidad genética común en la arquitectura genética de los TND. Un estudio GWAS en 6987 pacientes con TND frente a 9270 controles, mostró un 7.7% de la variación en el riesgo atribuible a variaciones genéticas comunes heredadas, demostrándose además una correlación con una menor escolarización, capacidad intelectual inferior y riesgo incrementado de esquizofrenia<sup>11</sup>.

Los análisis de correlación genotipo-fenotipo han establecido que mutaciones en múltiples genes conllevan más probabilidades de afectación y que el número de eventos disruptivos se correlaciona positivamente con la expresividad fenotípica, influyendo en estos también fenómenos de epistasia<sup>12</sup>. Bajo esta perspectiva, las interacciones epistáticas y la sensibilidad a dosis se correlacionan con la carga mutacional. Como ejemplos, variantes monoalélicas de pérdida de función en *CACNA1A* y *SCN8A* conllevan una significativa variabilidad fenotípica, incluyendo trastornos del movimiento, discapacidad intelectual

tual, TEA y convulsiones infantiles familiares benignas<sup>9</sup>. Las mutaciones bialélicas heredadas de la línea germinal en dichos genes conllevan fenotipos más graves en comparación con los cambios monoalélicos; los heterocigotos compuestos para CACNA1A y SCN8A se caracterizan por la presencia de encefalopatía epiléptica, mientras que los padres y hermanos heterocigotos solo exhiben deterioro cognitivo leve sin convulsiones<sup>9</sup>.

El fenómeno de doble impacto genético puede contribuir aumentando la carga mutacional combinando eventos somáticos y de línea germinal. Así, una mutación hereditaria constitutiva genera un trasfondo genético vulnerable que propicia el desarrollo de una mutación somática postzigótica. Como ejemplo, pérdidas de función heterocigotas de línea germinal en DEPDC5 causan epilepsias focales refractarias familiares y la asociación de una segunda variante somática que causa inactivación bialélica de DEPDC5 condiciona el desarrollo adicional de displasia cortical<sup>9</sup>.

Por lo expuesto, la información actual sugiere que las formas puramente monogénicas de TND son una excepción y no la regla. La mayoría de los casos de TND probablemente tengan una naturaleza multifactorial y/o poligénica, lo que confirma su amplia heterogeneidad tanto a nivel clínico como molecular a la que habría que incluir la influencia de factores epigenéticos y ambientales.

### Heredabilidad perdida

Aunque los estudios de asociación genómica (GWAS) identifican variantes comunes asociadas a enfermedades, estas solo explican una pequeña parte del riesgo genético. La heredabilidad perdida alude a la proporción de la heredabilidad que no puede ser explicada por variantes genéticas identificadas<sup>13</sup>. Entre sus causas se invocan:

1. Sobreestimación en estudios familiares, debida a factores de confusión por solapamiento de influencias ambientales.

2. Subestimación en estudios genómicos, al no contemplar efectos genéticos no aditivos, como la dominancia, epistasia o el papel de diferentes micro ARNs<sup>13</sup>, que pueden ubicarse en intrones de genes codificantes o no codificantes, regiones intergénicas o exónicas de genes no codificantes, interviniendo en la regulación génica postranscripcional y desregularse por sobreexpresión o infraexpresión y contribuir al fenotipo

TEA y/o epilepsia por alteración en genes clave involucrados en el neurodesarrollo<sup>13</sup>.

3. Alelos de riesgo no identificados en GWAS, porque sus efectos son demasiado pequeños o raros. Los GWAS tienden a identificar variantes comunes con efectos relativamente grandes debido a los estrictos criterios para evitar falsos positivos, lo que puede obviar asociaciones sutiles pero relevantes.

4. Limitaciones tecnológicas. Los GWAS generalmente se basan en el genotipado de SNPs comunes, pudiendo obviar la identificación de variantes raras o estructurales (inserciones, deleciones, duplicaciones grandes) o aquellas en desequilibrio de ligamiento bajo con los SNPs comunes.

5. En práctica clínica, técnicas diagnósticas de secuenciación masiva (NGS) no identificarían regiones repetitivas, variantes en genoma no codificante, como intrones que pueden desempeñar roles importantes en la regulación de la expresión génica y en el procesamiento del ARN mensajero o regiones intergénicas con función reguladora, incluyendo promotores, potenciadores, silenciadores y aisladores que controlan cuándo, dónde y cuánto se expresa un gen.

### Determinantes genéticos en TEA

Los estudios genéticos, como cohortes de gemelos, casos y controles, GWAS y secuenciación de exoma y genoma, han sido cruciales para identificar las bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo (TND). Las variantes comunes y no codificantes contribuyen aproximadamente al 20-60% de la susceptibilidad al TEA, mientras que las CNVs y SNVs *de novo* y raras pueden contribuir hasta un 15% y 7%, respectivamente<sup>14</sup>. Así, con una perspectiva temporal de poco más de una década, se sitúa en un 75% la ausencia de identificación causal relacionada con una causa monogénica, CNV o una aneuploidía<sup>15</sup>. El riesgo genético asociado a variabilidad común en el genoma proviene de variantes comunes con efecto aditivo, lo que conlleva una identificación compleja debida a su presencia individual en la población general<sup>16</sup>.

Los genes asociados a TEA suelen estar implicados en diferentes procesos como la neurogénesis, sinaptogénesis, señalización sináptica y regulación transcripcional o remodelación de cromatina, compartiendo para algunos bases moleculares comunes que también subyacen a la epileptogénesis<sup>15</sup>.

### Etiología ligada a SNPs

Se han descrito asociaciones entre ciertos SNPs del gen de la oxitocina (OXT) y varios endofenotipos de TEA, aumento de riesgo/susceptibilidad ligada a s2710102 e rs7794745 de CNTNAP2 y A1298C y C6777T de MTHFR, entre otros<sup>17</sup>.

### Etiología ligada a variantes de número de copia (CNV)

Algunas CNV son variantes de riesgo para el TEA, ya que su presencia no siempre conduce al trastorno, y pueden aparecer en individuos asintomáticos o con otros TND. Ejemplos incluyen deleciones y duplicaciones en 16p11.2 y 15q11-q13. Por otro lado, existen CNV *de novo* recurrentes en 16p11.2, 15q11.2-13 o 22q11.21<sup>9</sup>.

### Mutaciones raras y *de novo*

Se han identificado variantes monogénicas raras, incluidas variantes *de novo* con implicación en TEA en hasta 100-200 genes, considerándose ésta como una subestimación de la cifra real presumible. Se ha destacado el gen CDH8, que codifica para la proteína cadherina 8, por su papel en la formación y mantenimiento de las sinapsis, aunque su contribución no supera el 0.5% de casos. Otros, NLGN3, NLGN4X, NRXN1 y SHANK3 contribuyen con variantes raras o CNVs. SHANK3, codificador de una proteína esencial para el desarrollo y función sináptica explica el 1% de los casos de TEA. Las neurexinas (NRXN1) a nivel presináptico y las neuroliginas a nivel postsináptico (NLGN3, NLGN4X) interactúan para mantener la estabilidad y la señalización sináptica y juegan un papel crucial en su formación, mantenimiento y funcionalidad<sup>17,18</sup>.

### Otras variantes monogénicas y síndromes asociados

Algunos síndromes/enfermedades genéticas clásicas y fácilmente reconocibles, como el síndrome del X frágil, Angelman, Sotos, neurofibromatosis tipo 1, complejo esclerosis tuberosa o Síndrome de Bannayan, entre otros, ilustran la contribución de variantes monogénicas a la identificación causal en TEA.

### Determinantes genéticos en TDAH

Los estudios familiares han demostrado una elevada base genética para el TDAH con estima-

ciones de hereditabilidad de 0.71 y 0.22 familiar y ligada a SNPs, respectivamente<sup>6</sup>.

Al margen de los estudios familiares en gemelos y adoptados, el esfuerzo en la identificación genética causal se focalizó clásicamente en el estudio de genes candidatos, en especial en vías biológicas relevantes - dopaminérgicas y serotoninérgicas- desde una visión empírica y basada en consideraciones teóricas, modelos animales, y la importante y demostrada eficacia de los tratamientos farmacológicos. Se ha investigado extensamente el papel de los genes relacionados con el sistema dopaminérgico, como el transportador de dopamina (DAT1) y el receptor de dopamina D4 (DRD4) observándose asociación a un mayor riesgo de TDAH con alguna combinación de determinados polimorfismos, como las repeticiones en tándem de 40 pares de bases en DAT1 y repeticiones en el exón 3 del gen DRD4<sup>18</sup>. Al margen de alguna contribución menor, su impacto global ha sido muy limitado, algo esperable por la naturaleza altamente poligénica, su complejidad y comorbilidad y el impacto de la interacción con factores ambientales, haciendo difícil aislar las contribuciones de genes específicos.

Los avances más relevantes proceden de estudios GWAS, permitiendo una identificación creciente de loci y genes implicados, reflejando que los genes que desempeñan un papel en el TDAH podrían estar relacionados con mecanismos de plasticidad neuronal (migración neuronal, adhesión celular y proliferación neuronal), con evidencias de la involucración de factores epigenéticos a través de fenómenos de metilación de citosina, modificación de histonas y modificaciones mediadas por ARN<sup>18</sup>.

A pesar de sus limitaciones, los GWAS aportaron avances significativos, con identificación de variantes de interés en 12 loci en muestras de 20 000 casos en 2019<sup>19</sup> y en 27 loci en 2023<sup>20</sup>, entre ellos 21 novedosos, tanto variantes comunes como raras en 38 691 individuos con TDAH y 186 843 controles. Se encontraron variantes asociadas a riesgo de TDAH en genes implicados en fases precoces de desarrollo cerebral y, con el 84-98% de las mismas compartidas con otros procesos como el autismo, esquizofrenia o depresión (Tabla 2).

---

**Conflictos de interés:** Ninguno para declarar.

**Tabla 2** | Principales genes identificados en metaanálisis GWAS para TDAH (50)

Gen	OMIM*	Función/papel en TDAH
SORCS3	608295	Implicado tanto por variantes comunes como raras. Asociado con funciones sinápticas y posiblemente relevante en el TDAH a través de variantes deletéreas.
PTPRF	179590	Enriquecido en integrantes de la densidad postsináptica, potencialmente relevante en la señalización sináptica
FOXP1	605515	Nuevo locus de riesgo para el TDAH; influye en el desarrollo del lenguaje y habilidades cognitivas.
FOXP2	605317	Conocido por su papel en el desarrollo del lenguaje y comunicación; implicado en TDAH y otros trastornos psiquiátricos.
DCC	120470	Asociado con componentes de la densidad postsináptica, podría influir en conexiones neuronales relevantes para el TDAH.
PPP1R16A	605984	Subexpresado en casos de TDAH; relacionado con procesos de señalización cerebral y procesos de fosforilación
B4GALT2	603585	Asociado con TDAH a través de una isoforma específica, posiblemente implicado en el desarrollo cerebral temprano.
ARHGAP39	612766	Nuevo locus de riesgo. Enriquecido durante el desarrollo cerebral temprano, podría impactar en el desarrollo neuronal asociado al TDAH.
CDH8	603008	Nuevo locus asociado al TDAH; implicado en el desarrollo neuronal.

## Bibliografía

- Bonti E, Zerva IK, Koundourou C, Sofologi M. The High Rates of Comorbidity among Neurodevelopmental Disorders: Reconsidering the Clinical Utility of Distinct Diagnostic Categories. *J Pers Med* 2024; 14: 300.
- Gillberg C. The ESSENCE in child psychiatry: Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations. *Res Dev Disabil* 2010; 31: 1543-51.
- Carpenter BL, Zhou W, Madaj Z, et al. Mother-child transmission of epigenetic information by tunable polymorphic imprinting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115: E11970-E11977.
- Carpenter BL, Remba TK, Thomas SL, et al. Oocyte age and preconceptional alcohol use are highly correlated with epigenetic imprinting of a noncoding RNA (nc886). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 118: 1-6.
- Arnsten A, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012; 51: 356-67.
- Gidziela A, Ahmadzadeh YI, Michelini G, et al. A meta-analysis of genetic effects associated with neurodevelopmental disorders and co-occurring conditions. *Nat Hum Behav* 2023; 7: 642-56.
- Bishop, D. V. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? *PLoS ONE* 2010; 5, e15112.
- Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J Child Psychol Psychiatry* 2016; 57: 585-95.
- Parenti I, Rabaneda LG, Schoen H, Novarino G. Neurodevelopmental disorders: from genetics to functional pathways. *Trends Neurosci*. 2020; 43: 608-621.
- Iossifov I, Levy D, Allen J, et al. Low load for disruptive mutations in autism genes and their biased transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112: E5600-E5607.
- Niemi MEK, Martin HC, Rice DL, et al. Common genetic variants contribute to risk of rare severe neurodevelopmental disorders. *Nature* 2018; 562: 268-71.
- Pizzo L, Jensen M, Polyak A, et al. Rare variants in

- the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. *Genet Med* 2019; 21: 816-25.
13. Rodriguez-Gomez DA, Garcia-Guaqueta DP, Charry-Sánchez JD, et al. A systematic review of common genetic variation and biological pathways in autism spectrum disorder. *BMC Neurosci* 2021; 22: 60.
  14. Nakanishi M, Anderson MP, Takumi T. Recent genetic and functional insights in autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 627-34.
  15. Masini E, Loi E, Vega-Benedetti AF, et al. An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8290.
  16. 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.
  17. Douard E, Zeribi A, Schramm C, et al. Effect Sizes of Deletions and Duplications on Autism Risk Across the Genome. *Am J Psychiatry* 2021; 178: 87-98.
  18. Balogh L, Pulay AJ, Réthelyi JM. Genetics in the ADHD Clinic: How Can Genetic Testing Support the Current Clinical Practice? *Front Psychol* 2022; 13: 751041.
  19. Demontis D, Walters RK, Martin J, et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet* 2019; 51: 63-75.
  20. Demontis D, Walters GB, Athanasiadis G, et al. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains. *Nat Genet* 2023; 55: 198-208.