

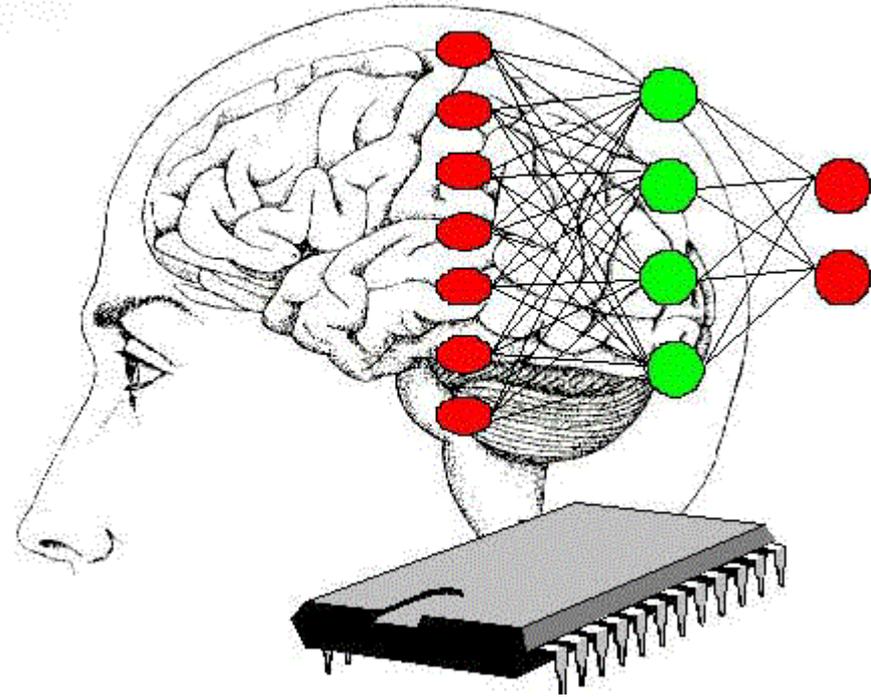


Bases Anatómicas y Fisiológicas del Cerebro Social

**Dr. Juan-José García Peñas
Sección de Neuropediatría**

**Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Santander. ESPAÑA**

**VII JORNADA NEUROFISIOLÓGICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL
“ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN LA INFANCIA”
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. 24 de Noviembre de 2011**



¿Cuál es nuestro Modelo Funcional para entender el Cerebro Social del Niño?



AUTISMO

Conceptos Generales



DSM-IV

➤ Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD):

❖ 3 grandes grupos cardinales de signos y síntomas neurológicos:

1. Alteración de la interacción social recíproca.
2. Retraso y/o alteración evolutiva del lenguaje.
3. Conductas estereotipadas y ritualistas, con obsesión por la invariabilidad del entorno.

Debut habitual antes de los 30 meses

También se conocen como trastornos de espectro autista (TEA)

Conceptos Generales



DSM-IV

- Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD):
- ❖ 3 grandes grupos cardinales de signos y síntomas neurológicos:

- 1.
- 2.
- 3.

CEREBRO SOCIAL

Debut habitual antes de los 30 meses

También se conocen como trastornos de espectro autista (TEA)

Conceptos Generales



DSM-IV

➤ Trastornos Generalizados del Desarrollo (TGD):

❖ 3 grandes grupos cardinales de signos y síntomas neurológicos:

- 1.
- 2.
- 3.

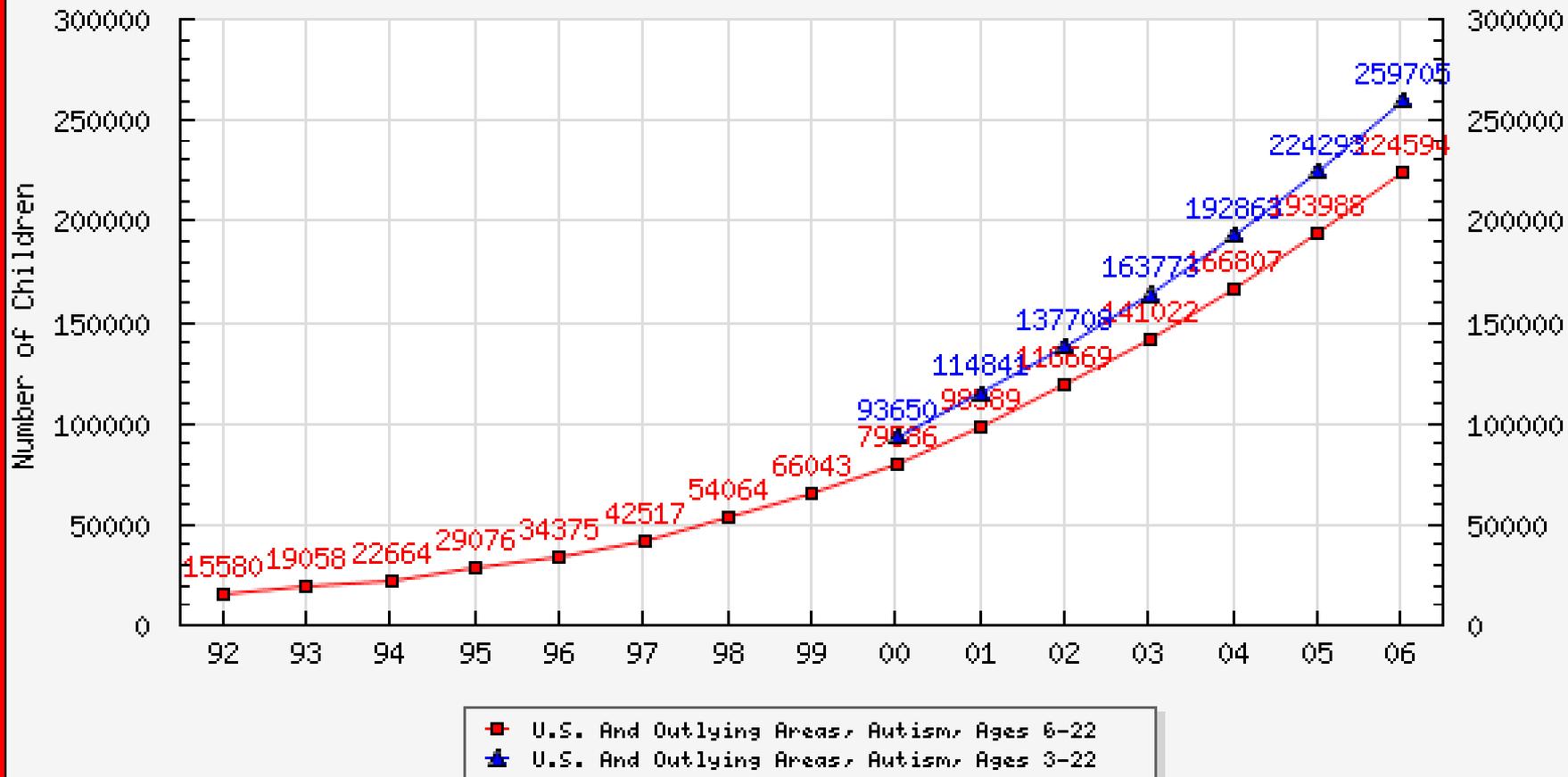
CEREBRO SOCIAL

EDAD CRÍTICA DE MADURACIÓN SOCIAL

También se conocen como trastornos de espectro autista (TEA)

Number of Cases

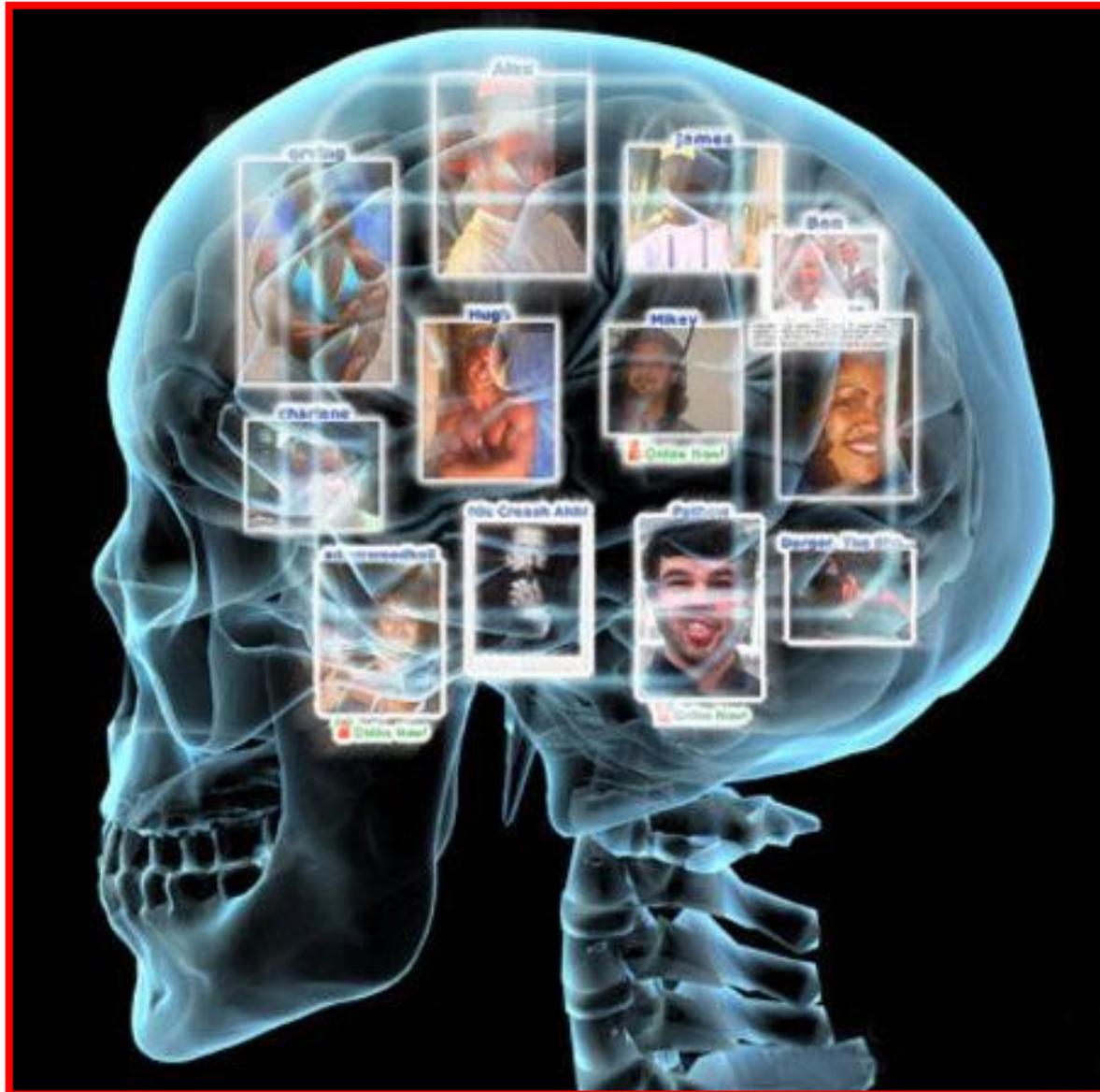
[U.S. School Years 1992 - 2006]



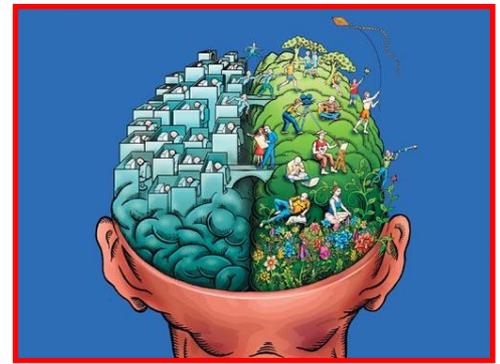
Graph: www.thoughtfulhouse.org

Data: www.ideadata.org and www.cdc.gov/nchs/

¿Qué altera el Desarrollo del Cerebro Social?



Bases Neurobiológicas del Cerebro Social



- Aportación de la clínica / core del TGD-TEA.
- Aportación de las asociaciones clínicas.
- Aportación de la neuroquímica.
- Aportación de la neuroanatomía estructural.
- Aportación de la neuroanatomía celular (neuronas y glía).
- Aportación de la citoarquitectura del SNC.
- Aportación de las redes neurofisiológicas.
- Aportación de la genética → sinaptogénesis.

Datos Clínicos



Datos Clínicos

Core del TGD-TEA



- Comunicación verbal
- Comunicación no verbal
- Juego social
- Relación con los iguales
- Repertorio restringido:
 - Actividades
 - Intereses
- Estereotipias
- Manierismos
- Ritualismos

Datos Clínicos Asociados

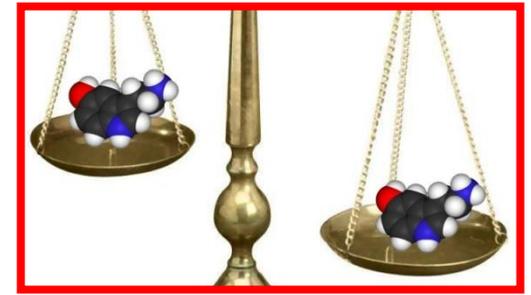


- Autismo sintromico.
- Regresión Autista.
- Epilepsia.
- Retraso Mental.
- Trastorno Praxias.
- Percepción Sensitiva
- Percepción Sensorial

Datos Neuroquímicos



Datos Neuroquímicos



➤ **Diversos factores implicados:**

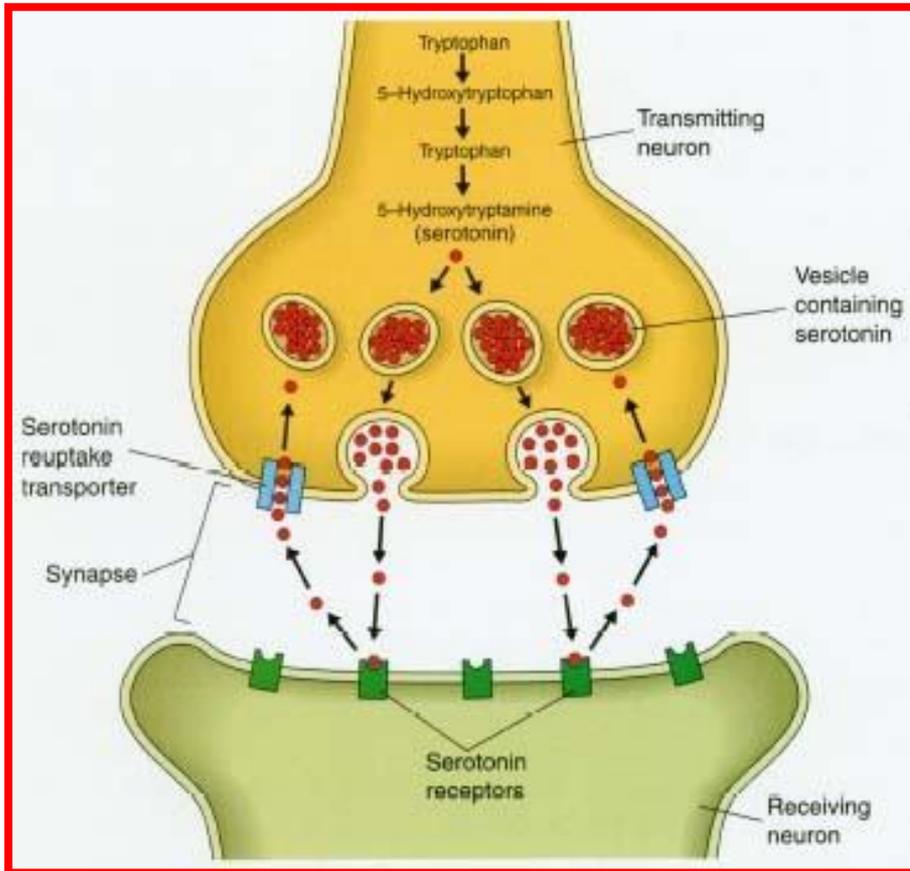
❖ Alteración Neurotransmisores.

❖ Alteración Endorfinas.

❖ Alteración Neurohipófisis (eje HT-HF).

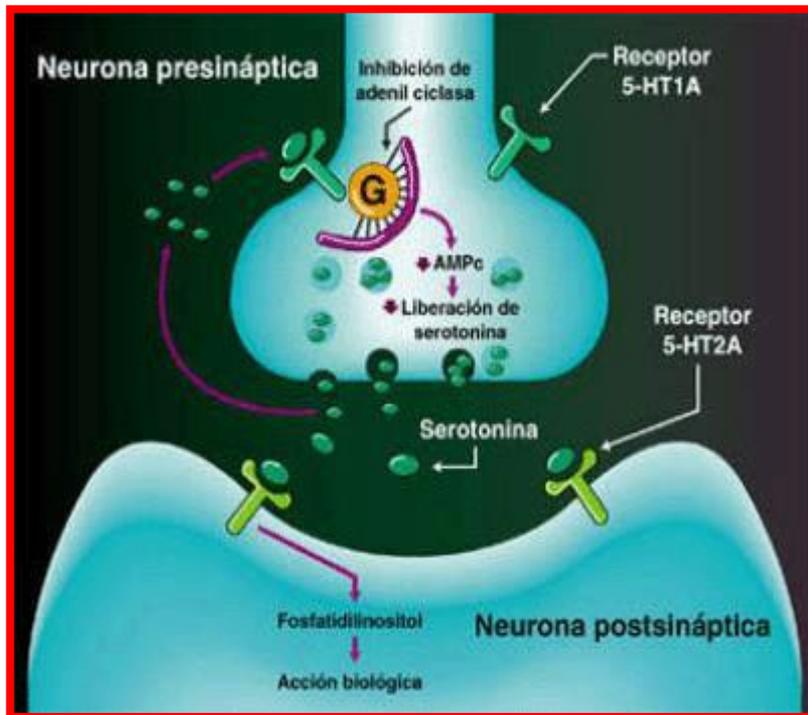
❖ Alteración Metabolismo Oxidativo.

Neurotransmisores



- Serotonina
- Dopamina
- Catecolaminas
- Acetilcolina
- Glutamato / GABA

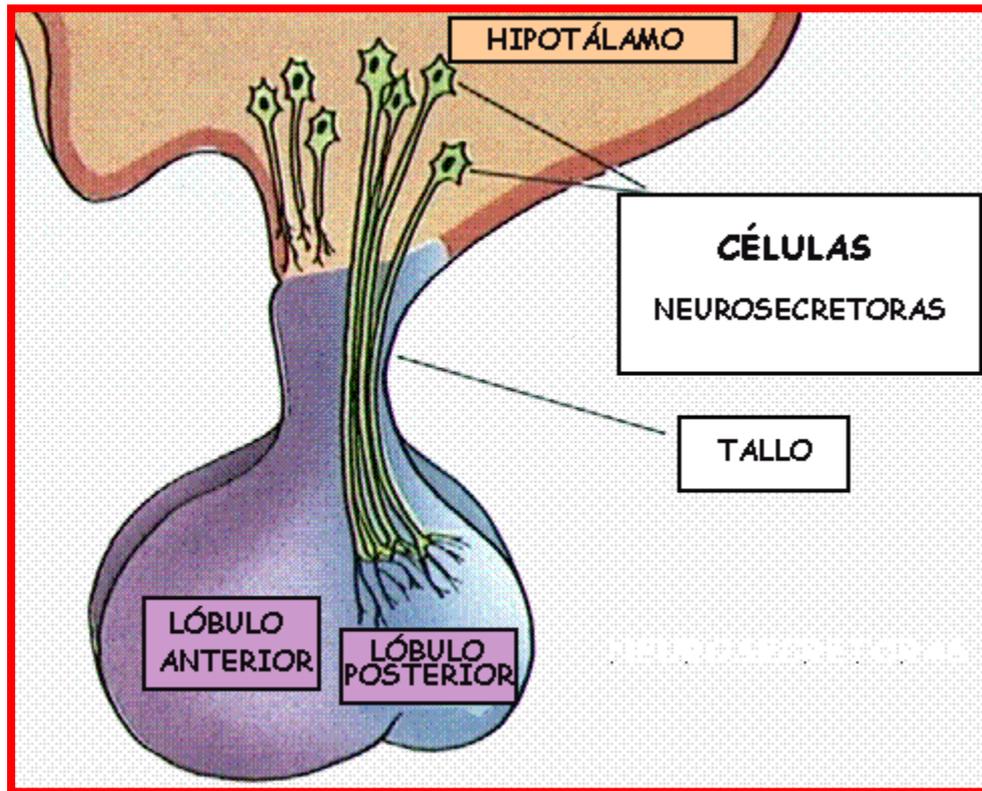
Endorfinas / Opioides



- Primarias
- Secundarias

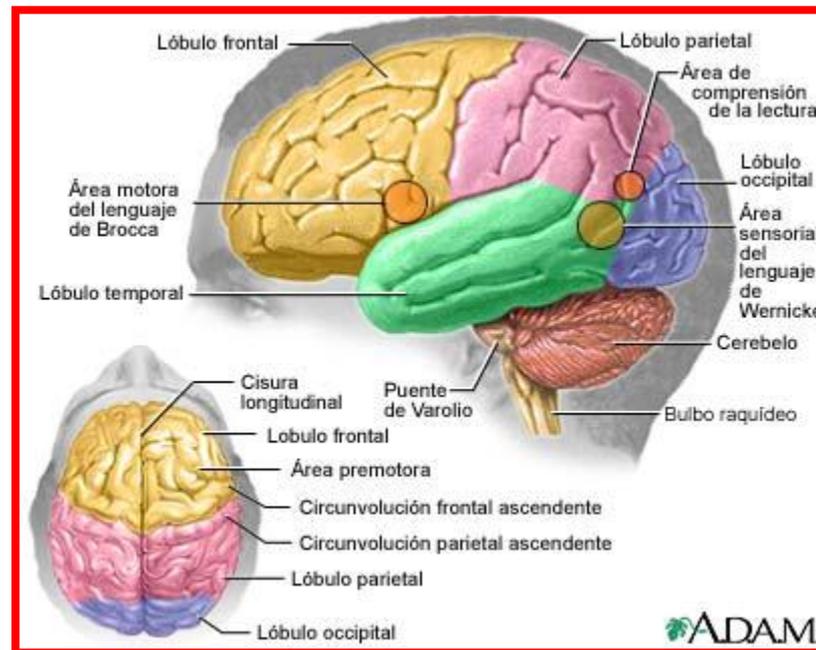
- Congénitas
- Adquiridas

Eje Hipotálamo-Hipofisario

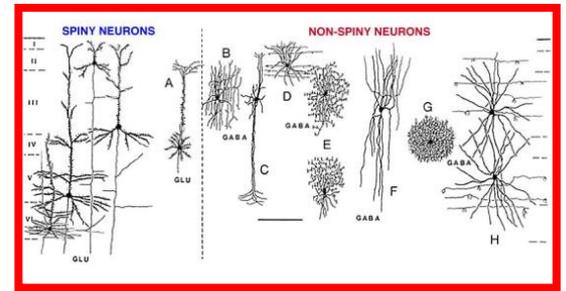


- **Oxitocina**
- **Vasopresina**
- **Prolactina**

Bases Neuroanatómicas



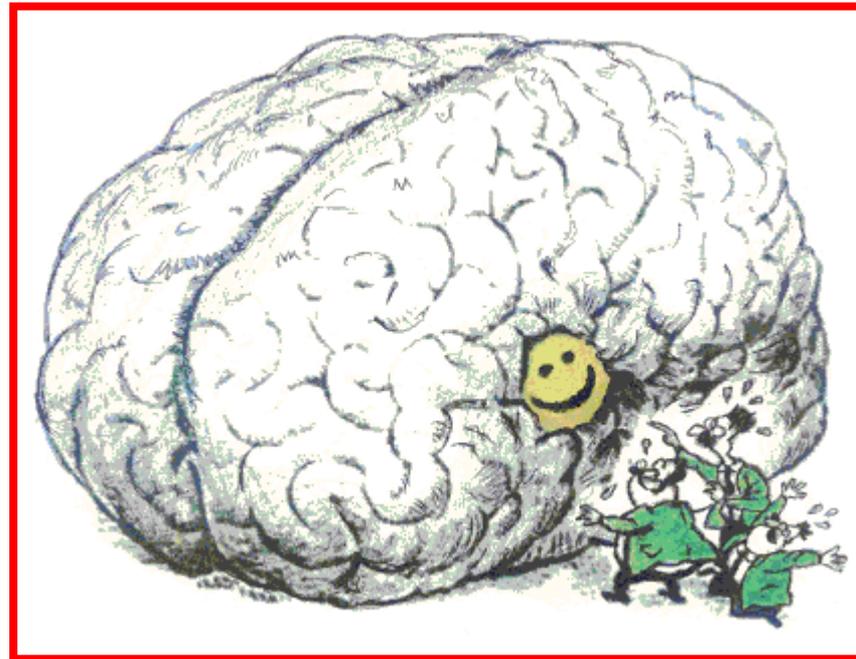
Bases Anatómicas



➤ Datos Neuroanatómicos:

- Megalencefalia en niños autistas.
- Lesiones en animales de experimentación.
- Asociación patología estructural del SNC.
- Anomalías histológicas en el SNC.
- Anomalías de la organización estructural y funcional del SNC.

"Autismo y Cerebro Grande"



Bases Neuroanatómicas



➤ **Megalencefalia en Autistas:**

- Aumento tamaño cerebral en autistas (primeras fases del desarrollo → primeros 2 años de edad).
- ❖ ¿Desorden proliferación neuronal?
- ❖ ¿Alteración organización neuronal?
- ❖ ¿Alteración mielinización?
- ❖ ¿Fracaso apoptosis celular?

“Animales Autistas”

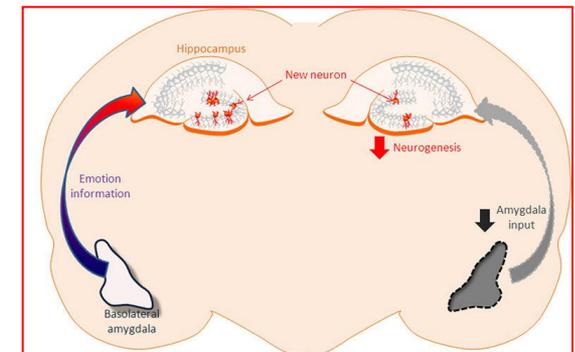


Bases Neuroanatómicas

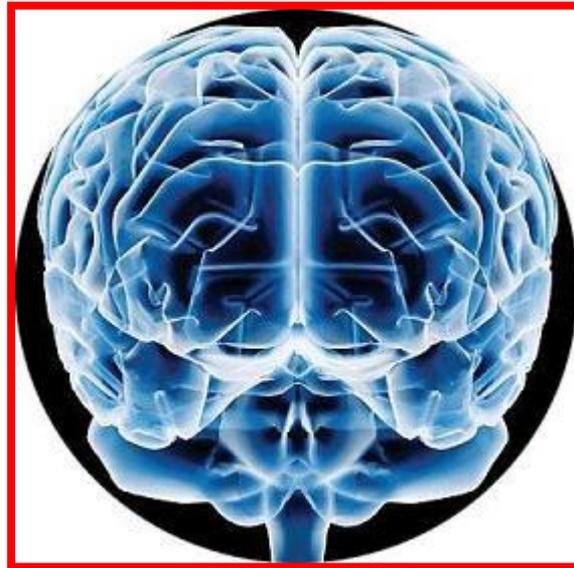


➤ Lesiones Animales Experimentación:

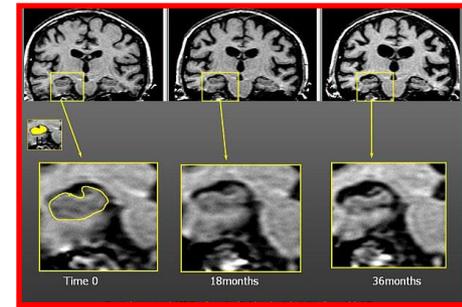
- Primates o Roedores.
 - Amígdala.
 - Hipocampo.
 - Áreas Parahipocampales.
- ❖ Alteración patrones sociales.
- ❖ Alteración control de impulsos.



“Autismo y Patología Estructural”



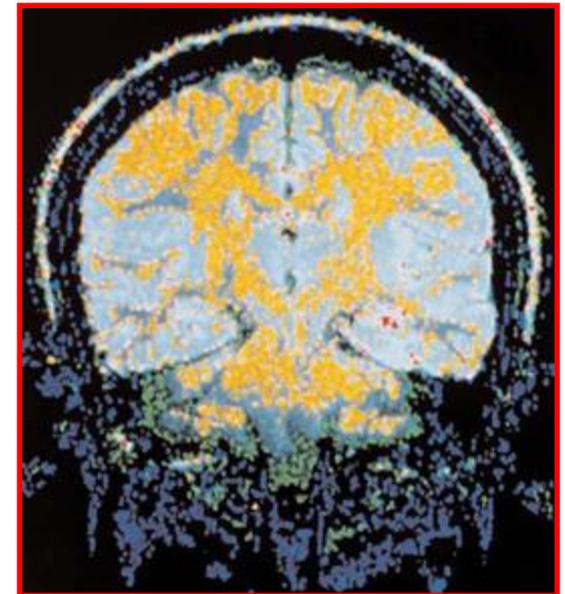
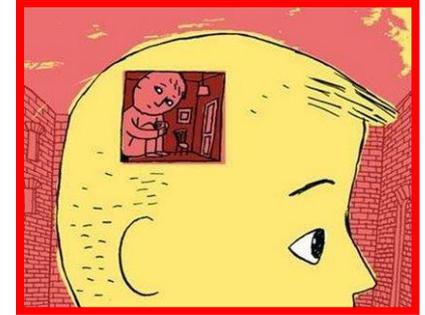
Técnicas de Imagen en TGD

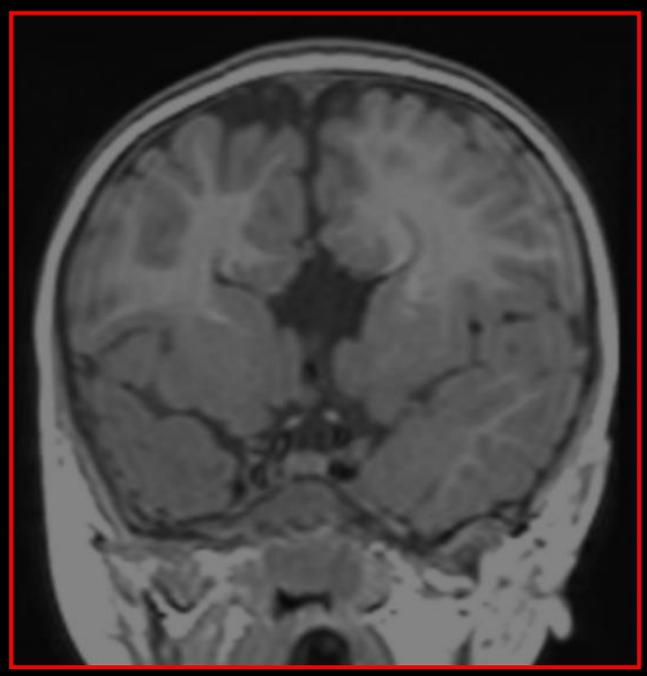
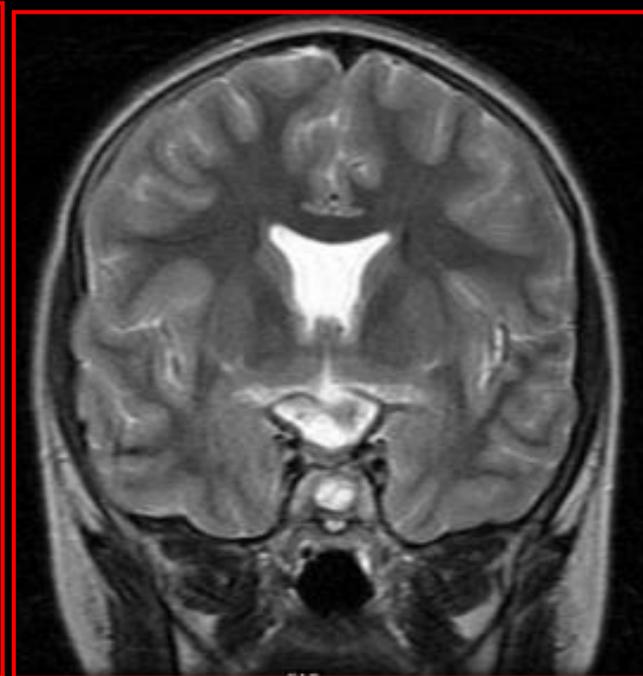
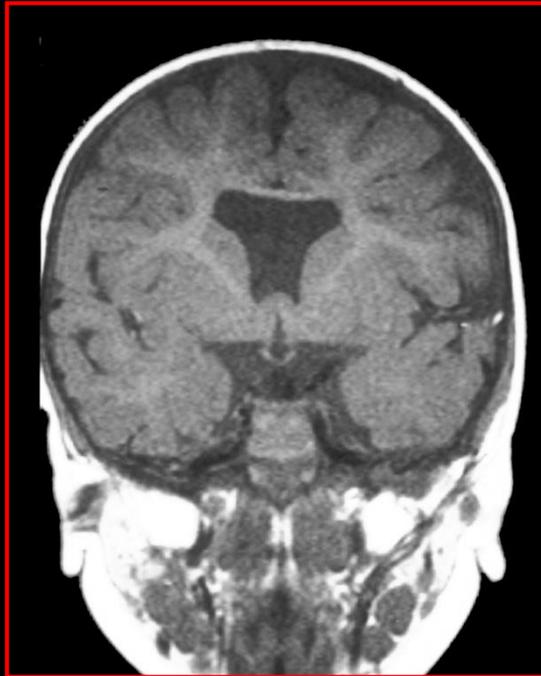
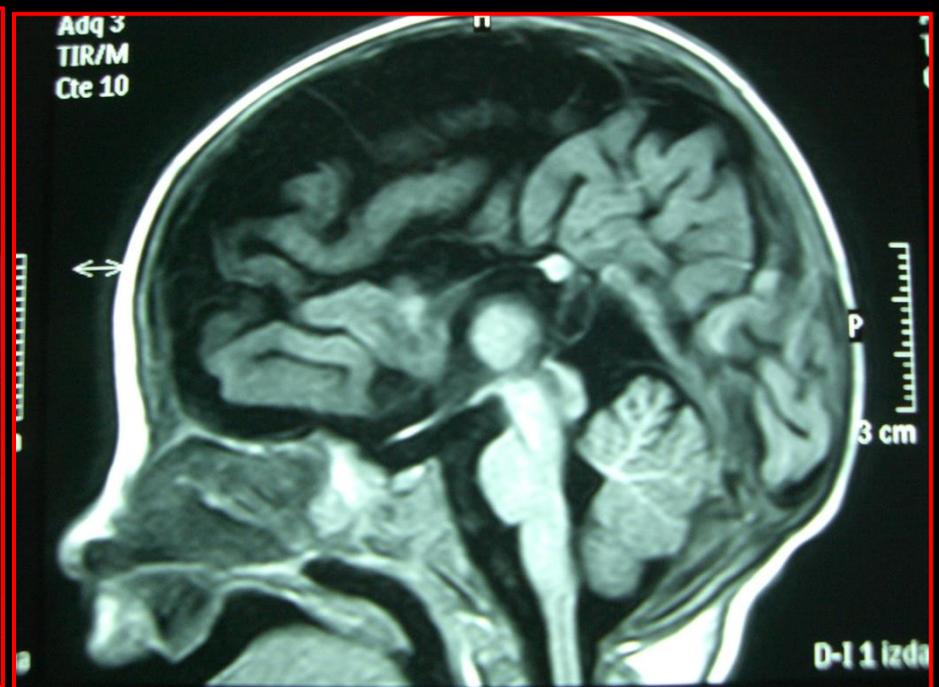
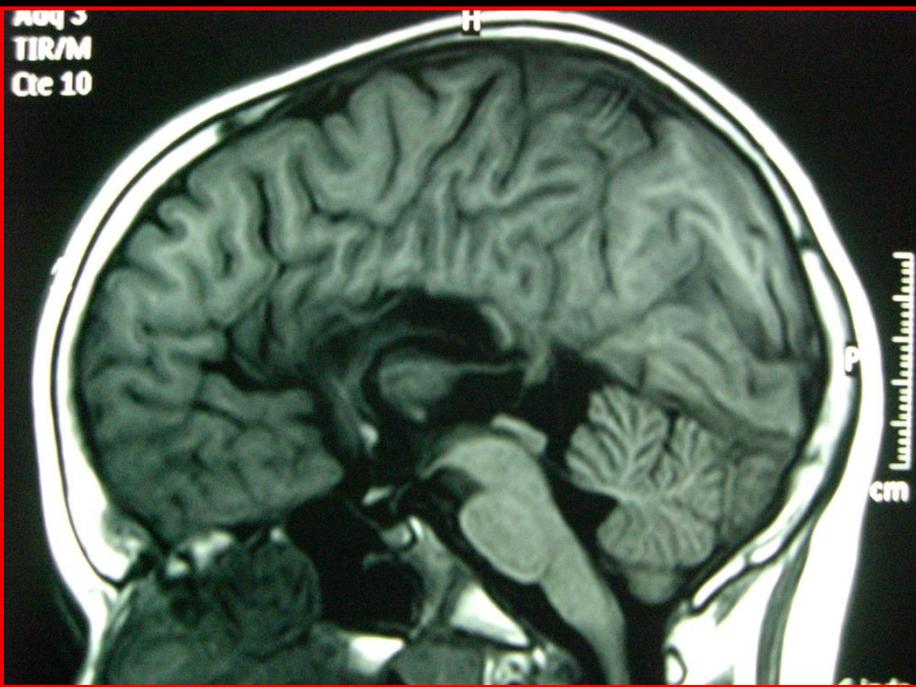


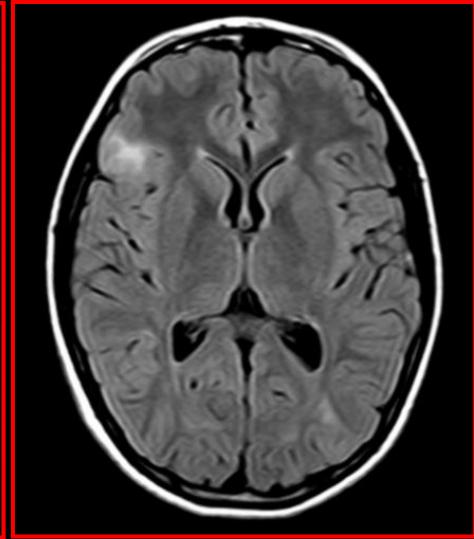
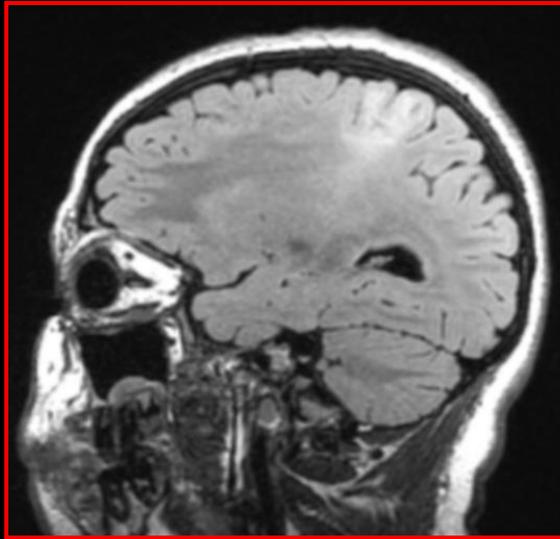
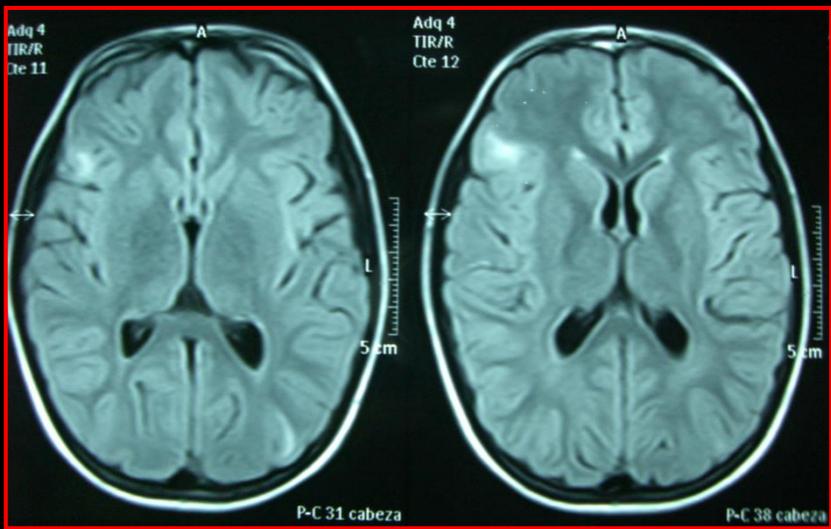
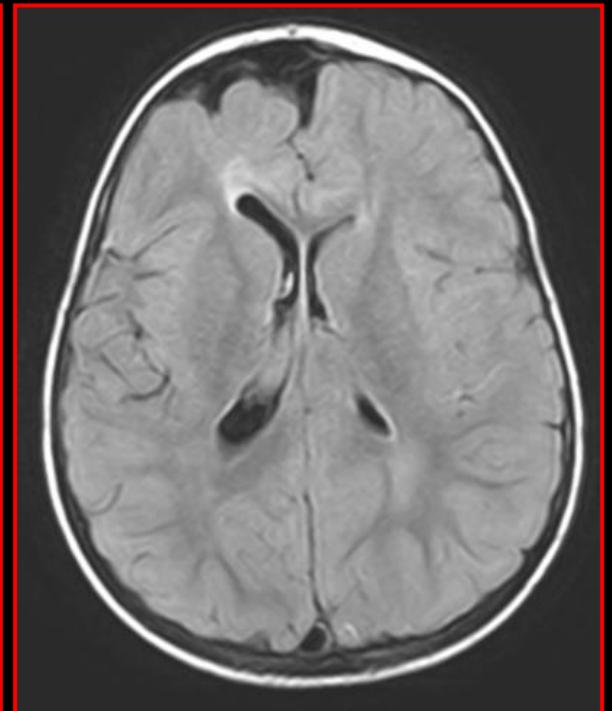
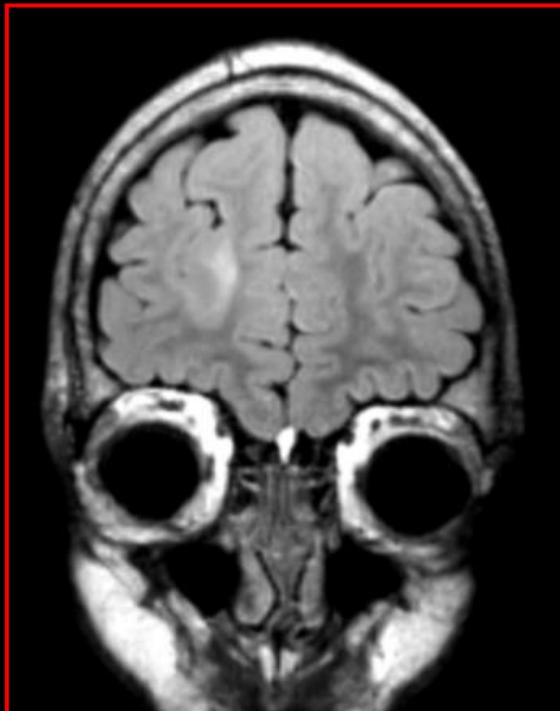
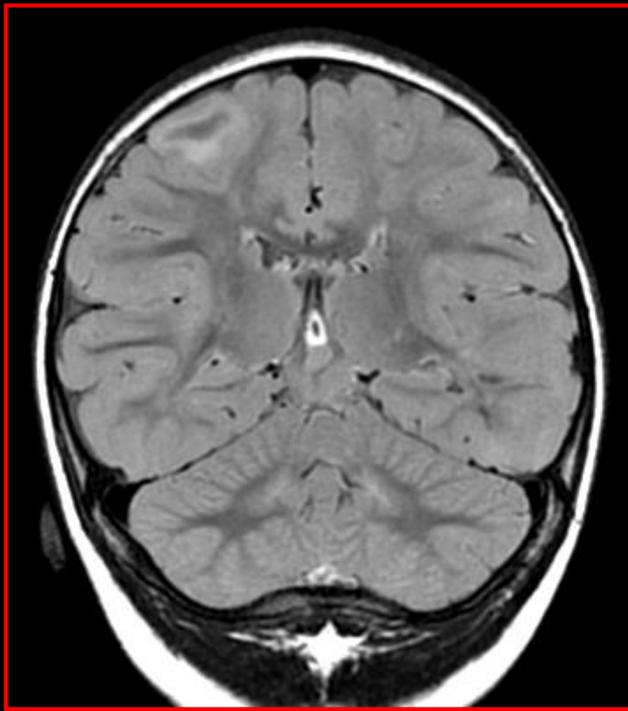
- ❖ RM estructural.
- ❖ RM espectroscopia.
- ❖ RM volumétrica (total, parcelar).
- ❖ Estudios de difusión-RM.
- ❖ RM funcional.
- ❖ PET y SPECT cerebrales.

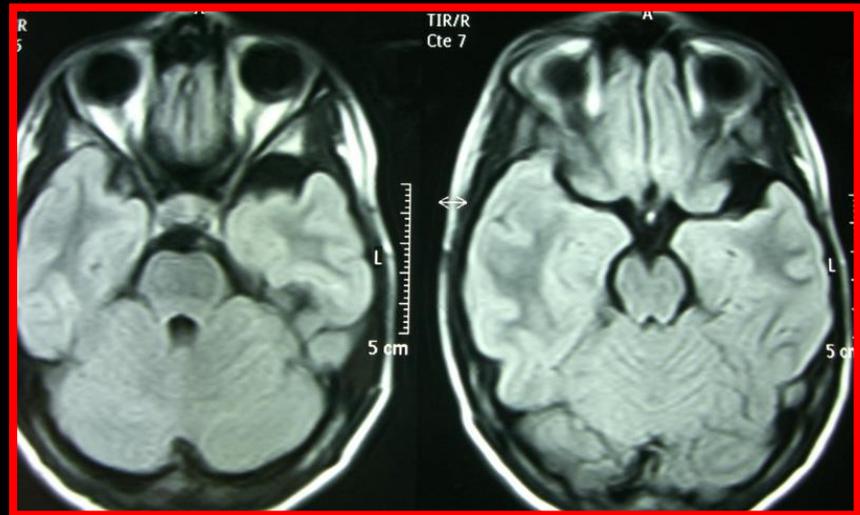
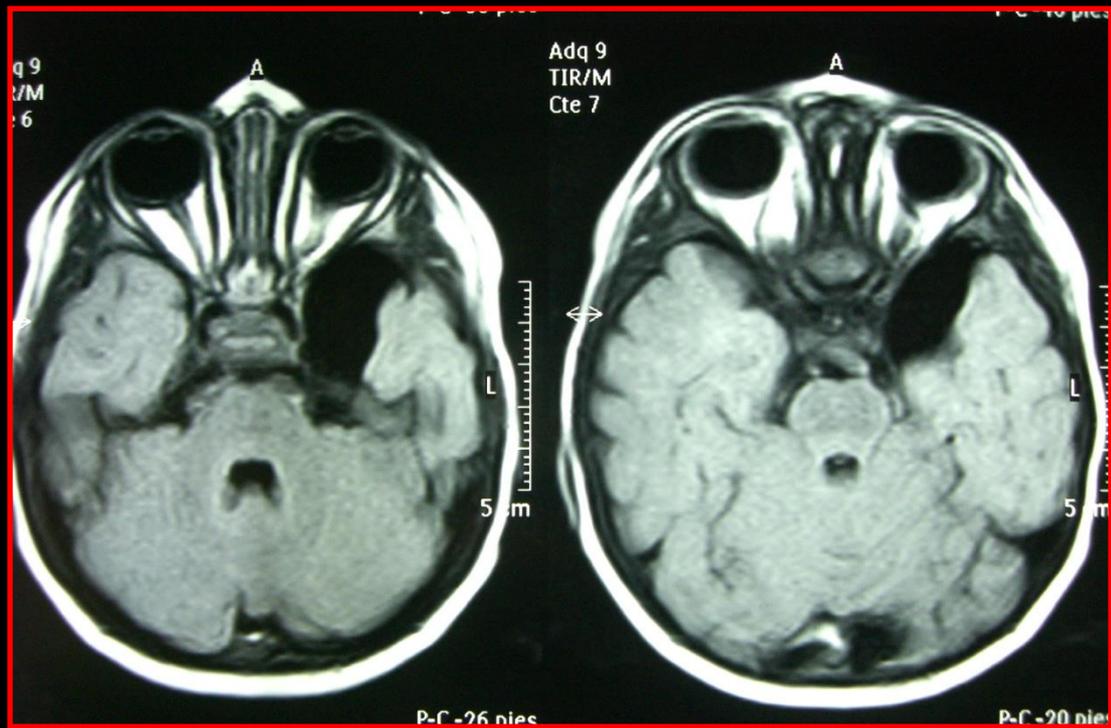
Patología Estructural SNC

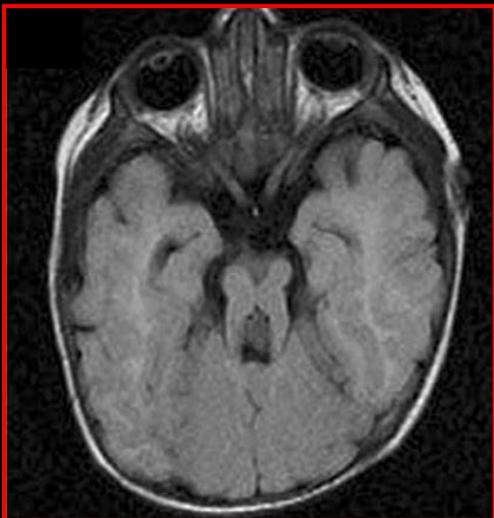
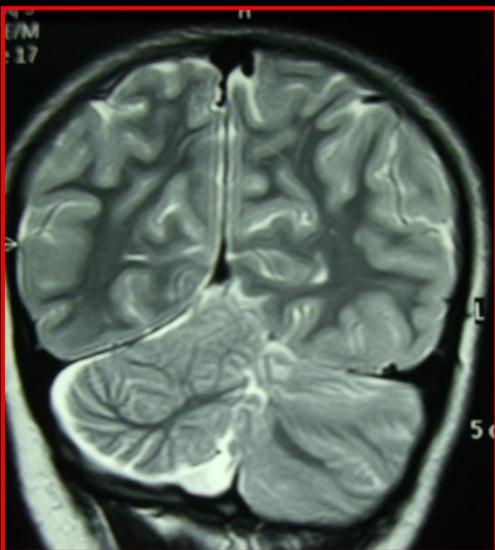
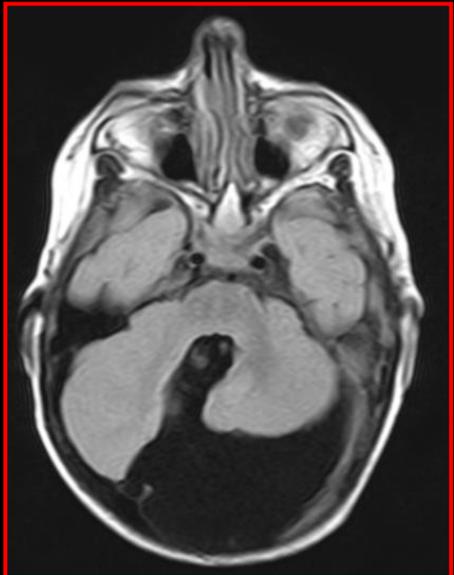
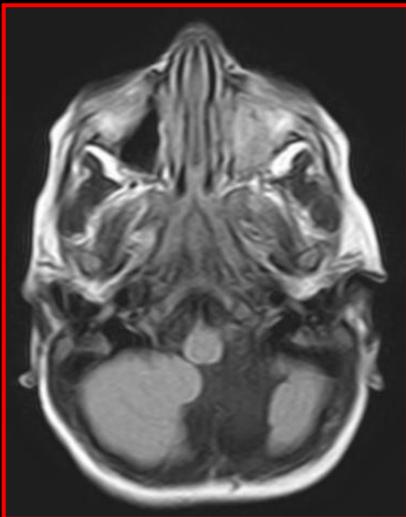
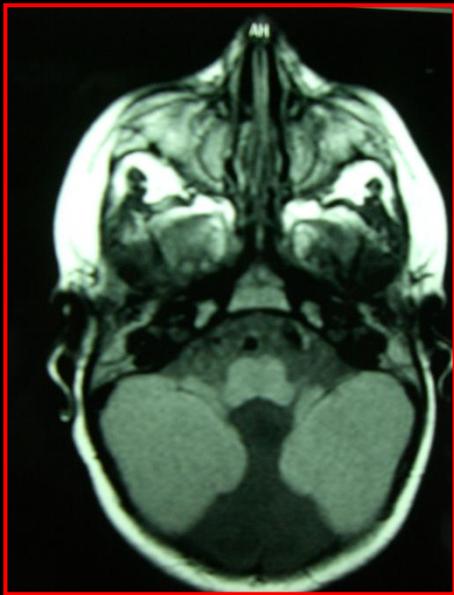
- ❖ Anomalías de línea media cerebral.
- ❖ Defectos de migración neuronal.
- ❖ Quistes aracnoideos.
- ❖ Lesiones síndromes neurocutáneos.
- ❖ Lesiones sistema límbico.
- ❖ Disgenesias del cerebelo.
- ❖ Hidrocefalias malformativas.
- ❖ Tumores del SNC.
- ❖ Infecciones del SNC.









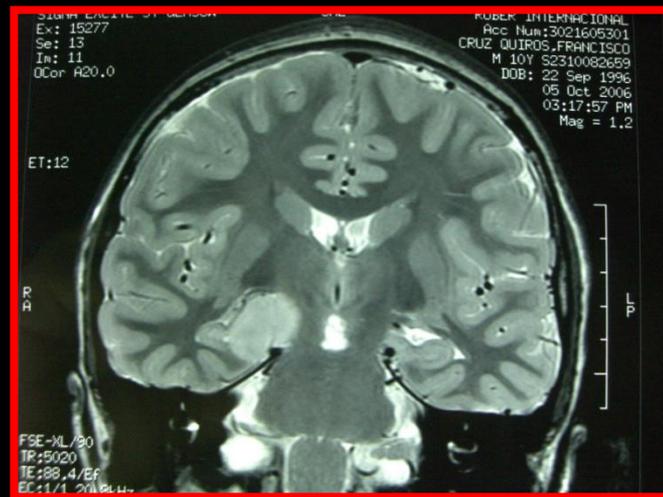
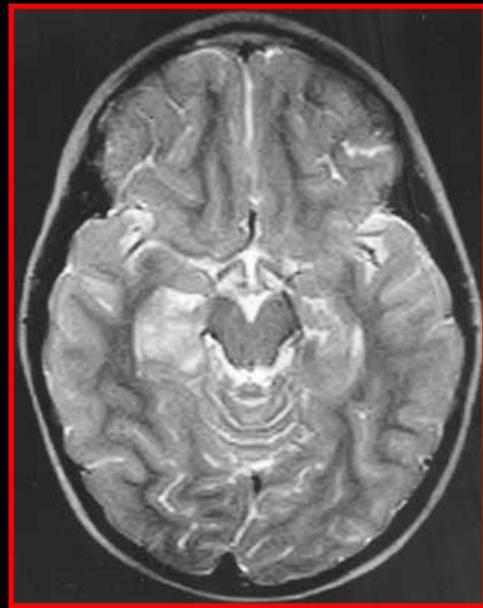
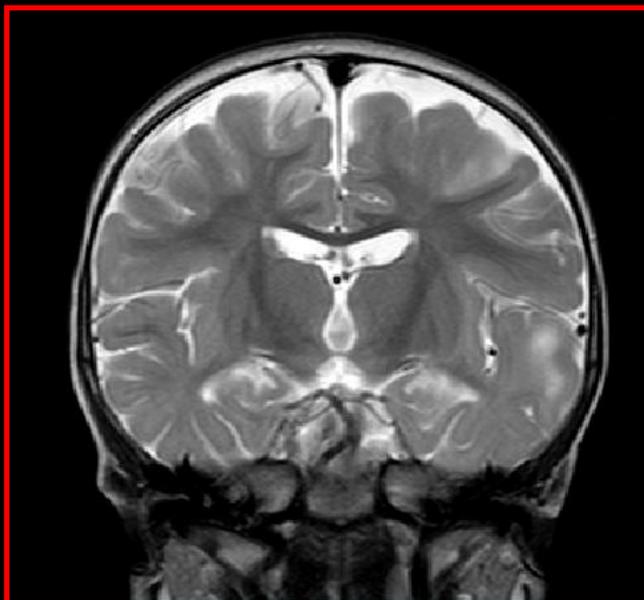
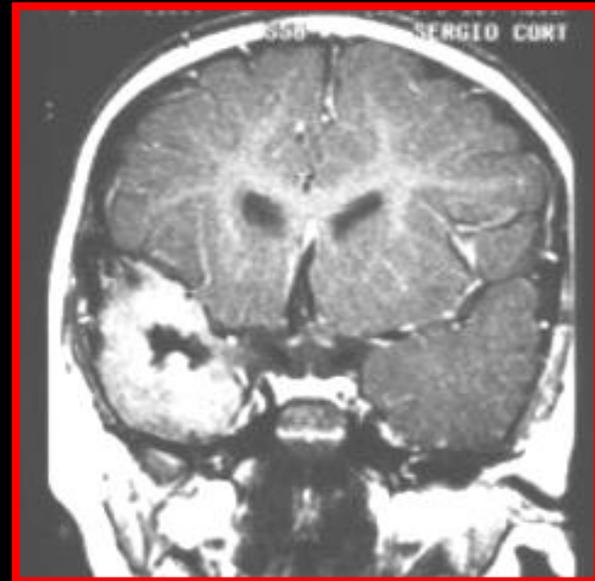
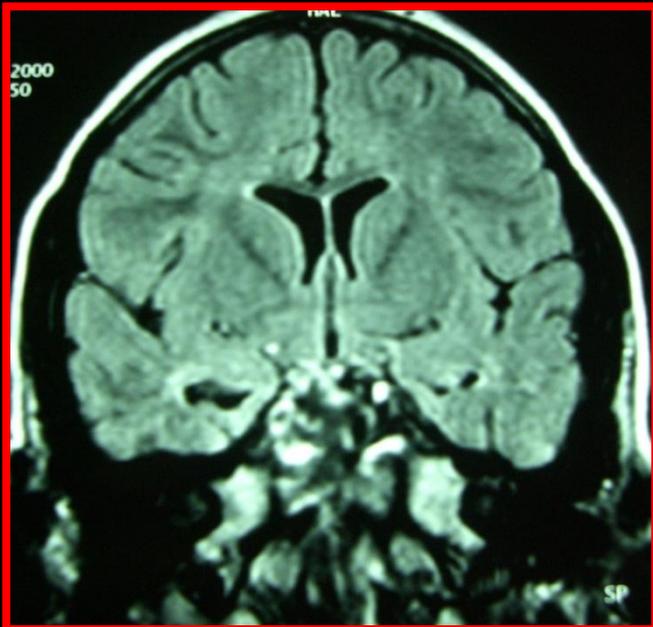


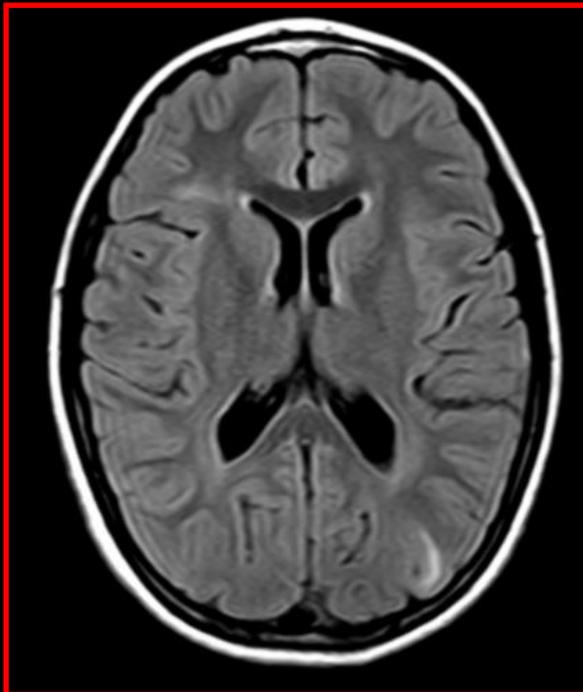
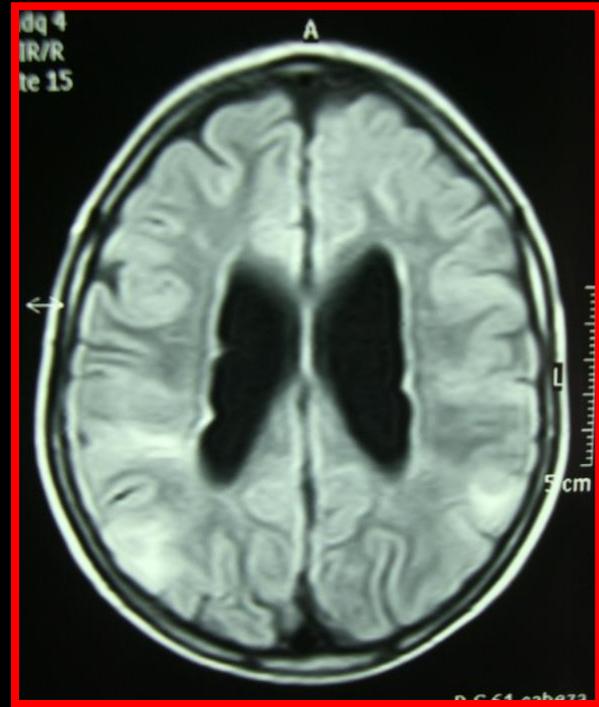
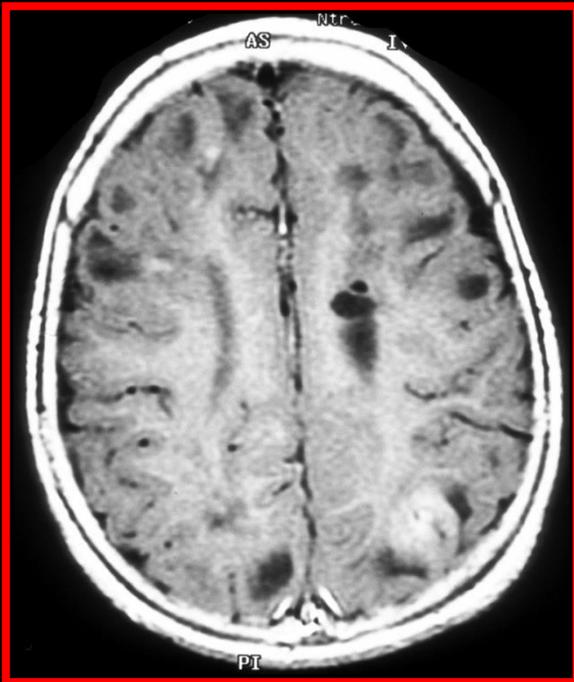
Autismo y lesión del Lóbulo Temporal

➤ Etiología de las lesiones:

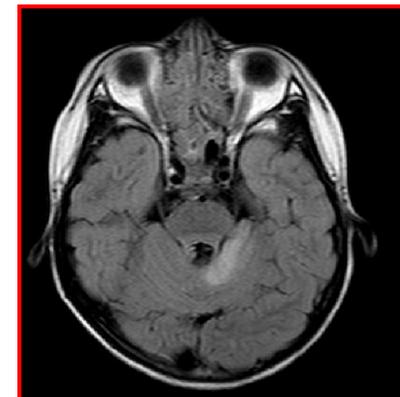
- ❖ Esclerosis mesial temporal.
- ❖ Tras encefalitis HSV.
- ❖ Tras Status Epilépticos.
- ❖ Quistes aracnoideos.
- ❖ Displasias corticales.
- ❖ Complejo Esclerosis Tuberosa.
- ❖ Tumores de bajo grado.



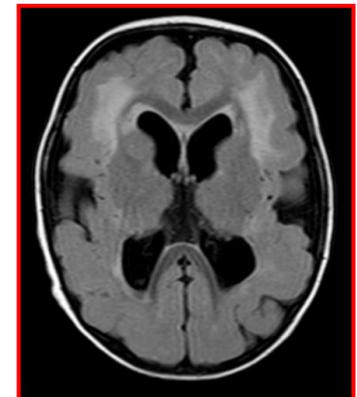
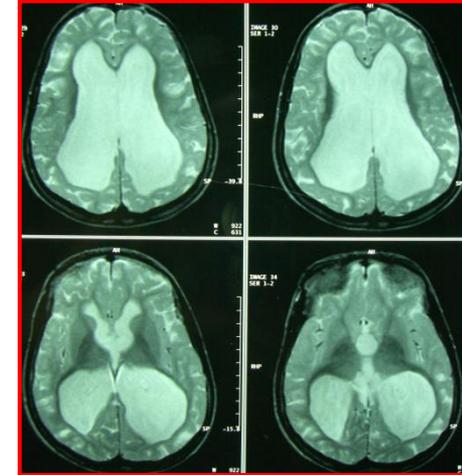




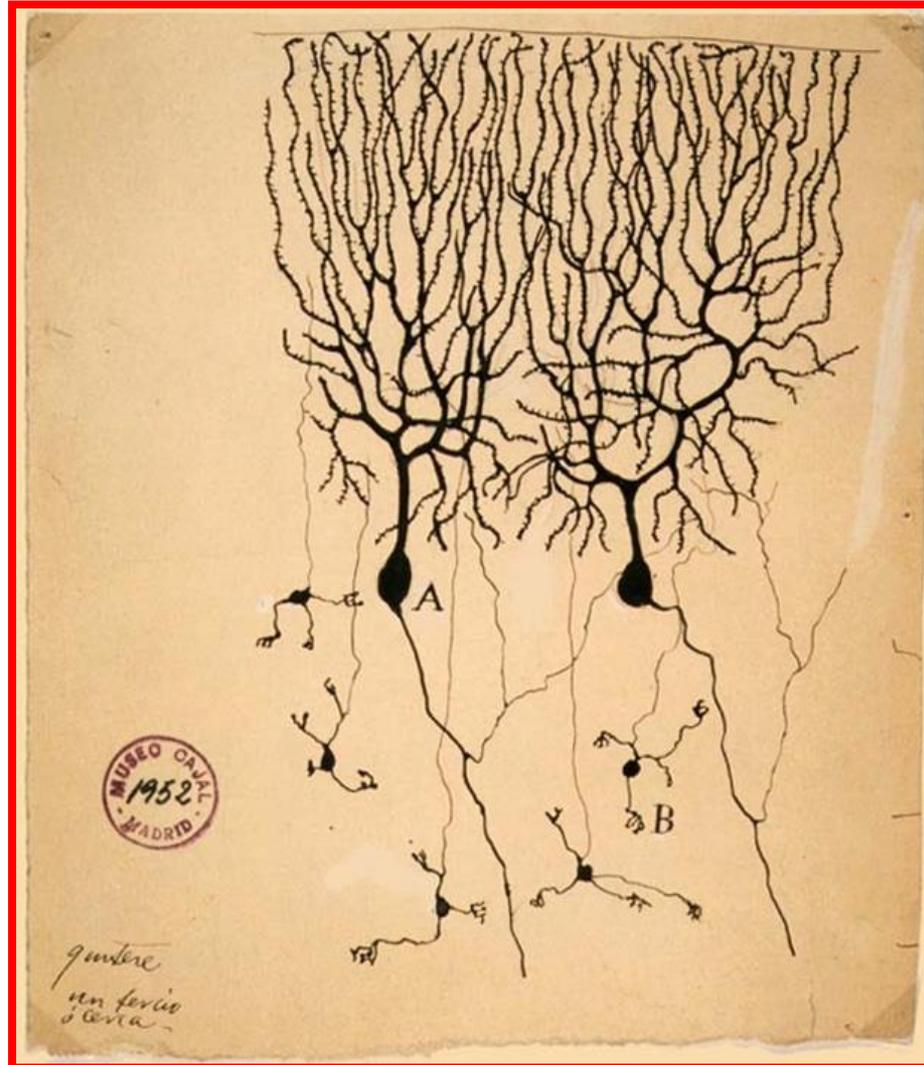
Otras Anomalías



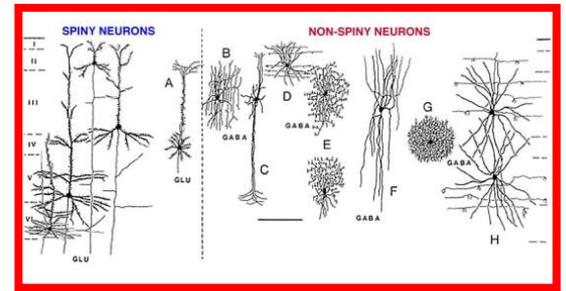
- Tumores del SNC.
 - Fosa posterior
 - Hamartomas HT
- Hidrocefalias.
 - Congénitas
 - Adquiridas
- Infecciones congénitas.
 - Grupo TORCH



"Autismo y Alteraciones Celulares"



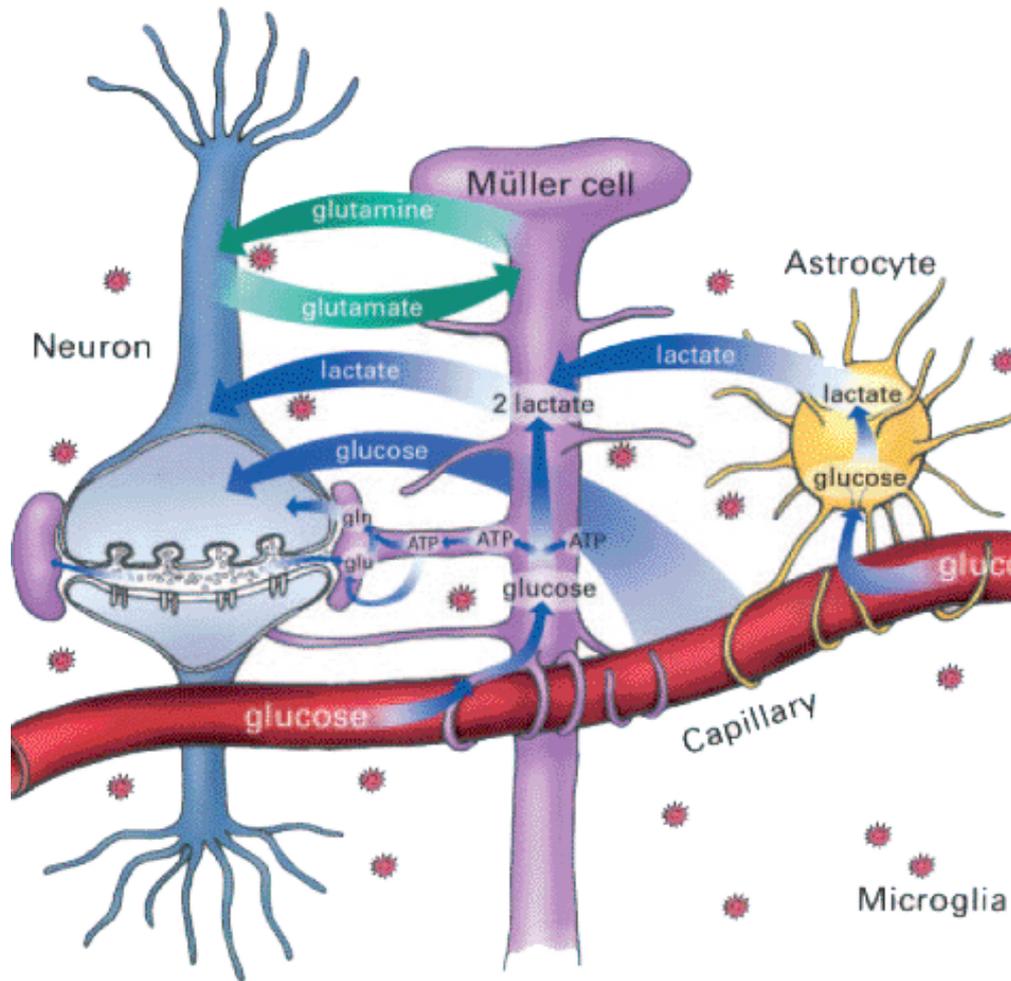
Bases Anatómicas SNC



➤ Anomalías histológicas:

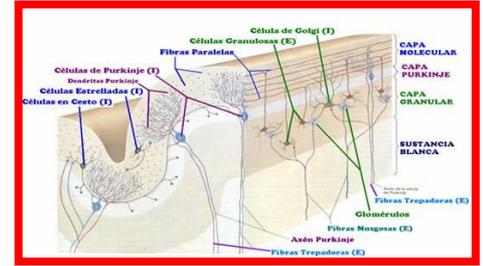
- Disminución de neuronas y dendritas en amígdala, hipocampo, área cingular anterior y cerebelo.
- Aumento global sustancia blanca en niños autistas preescolares.
- Proliferación glial.
- Cambios en la normal estructura columnar de la corteza cerebral → ¿Minicolumnopatía?
- Pérdida de células de Purkinje del cerebelo.

Comunicación Neurona-Glía



La interacción funcional y energética entre neurona y glía es básica en la transmisión glutamatérgica (Schousboe-2011)

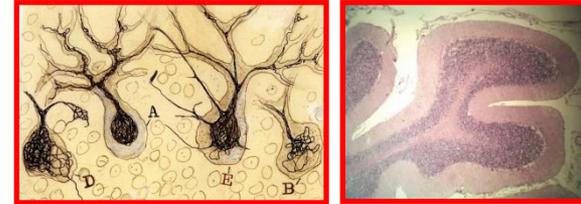
Bases Anatómicas SNC



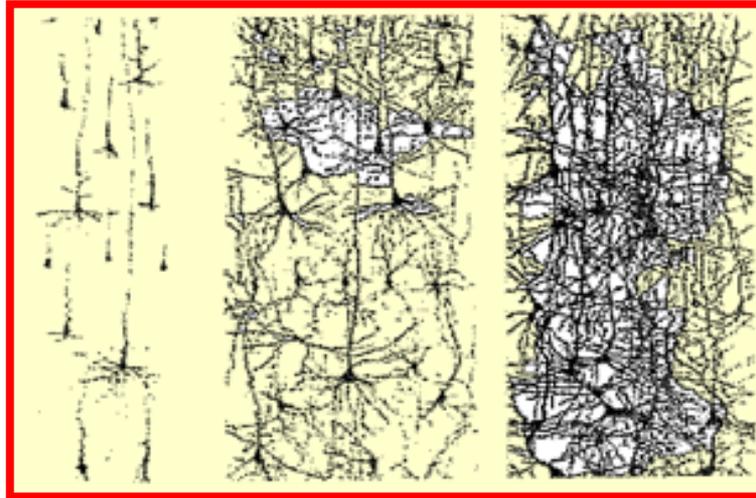
➤ Anomalías histología cerebelo:

❖ Un 90% de las necropsias en autistas constatan anomalías en el cerebelo:

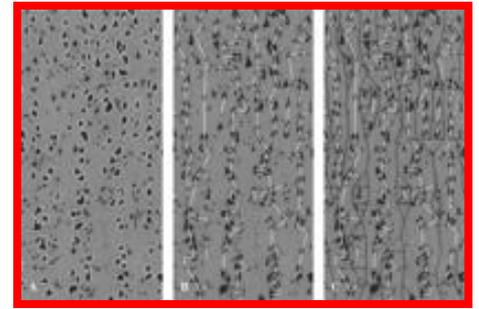
- Disminución células de Purkinje.
- Gliosis cerebelosa.
- Anomalías composición receptor nicotínico.
- Síndromes CDG.
- Disminución hemisferio cerebeloso derecho.
- Conexiones cerebro-ponto-cerebelosas.



“Autismo y Alteración Organización Celular”



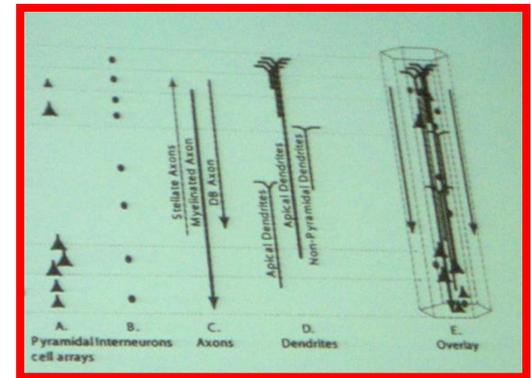
Minicolumnas y Autismo



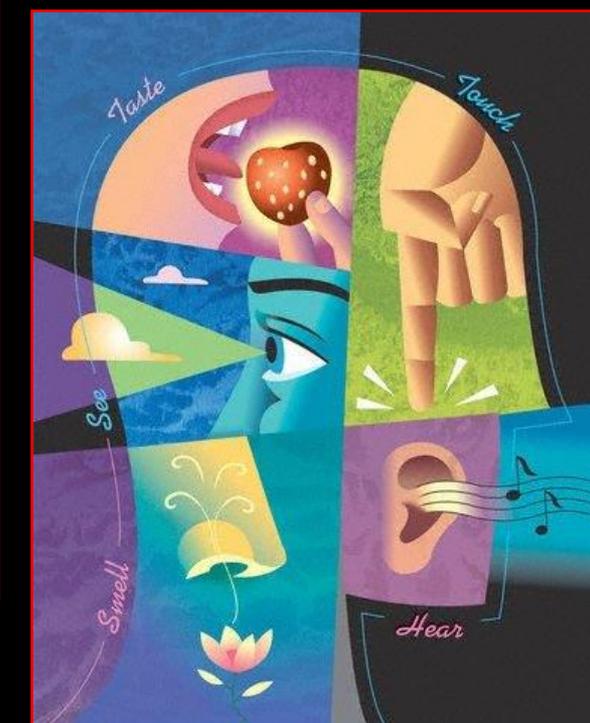
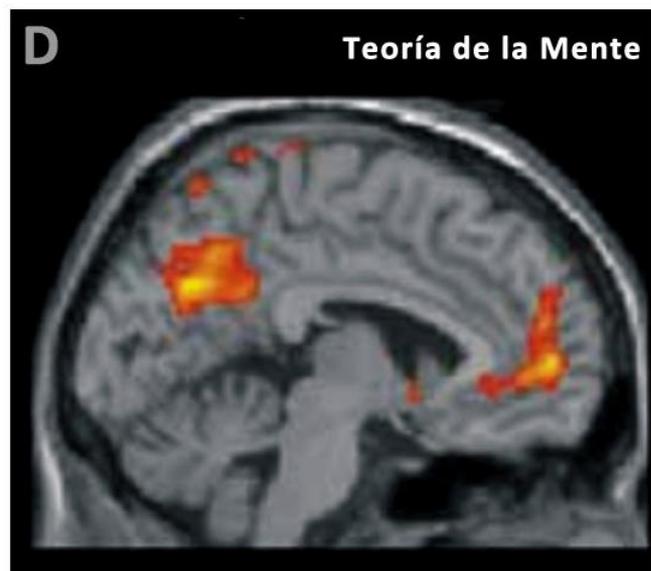
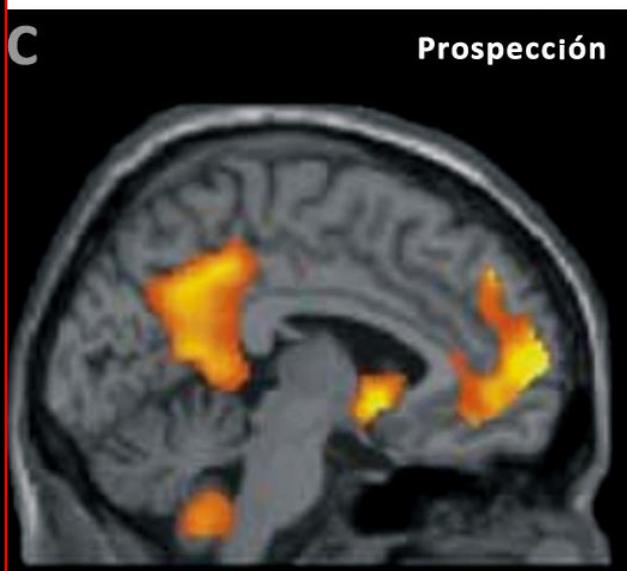
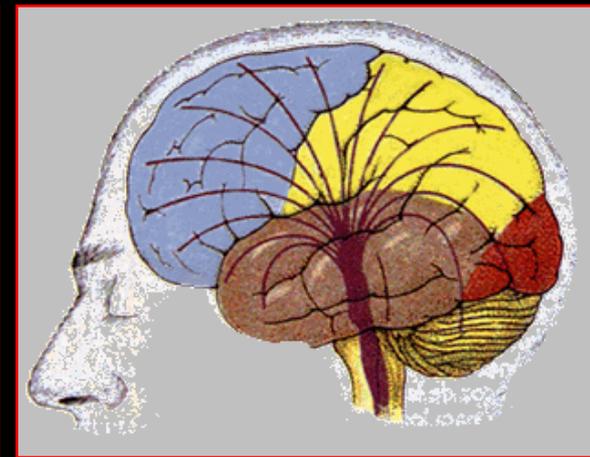
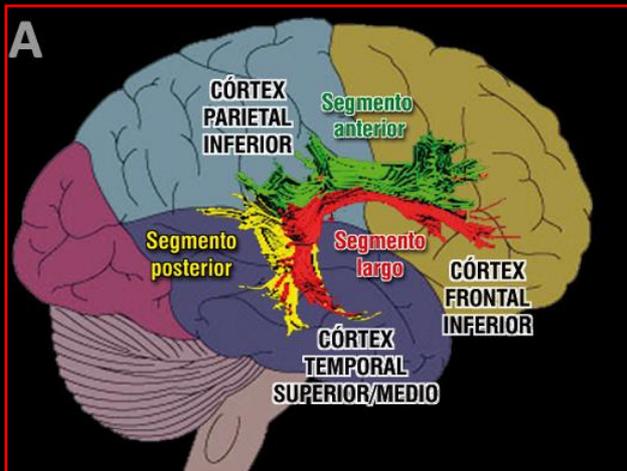
- *Incremento del número total de minicolumnas y un tamaño más reducido de las mismas en los autistas.*
- *Existe también una alteración en el neuropilo.*
- *También se aprecian alteraciones en la estructura interna de las minicolumnas.*
- **Todas estas anomalías son llamativas en diversas áreas:**
 - Área 2 de Brodman.
 - Área 21 de Brodman.
 - Área 22 de Brodman.

GABA y Minicolumnas

El Autismo como Columnopatía



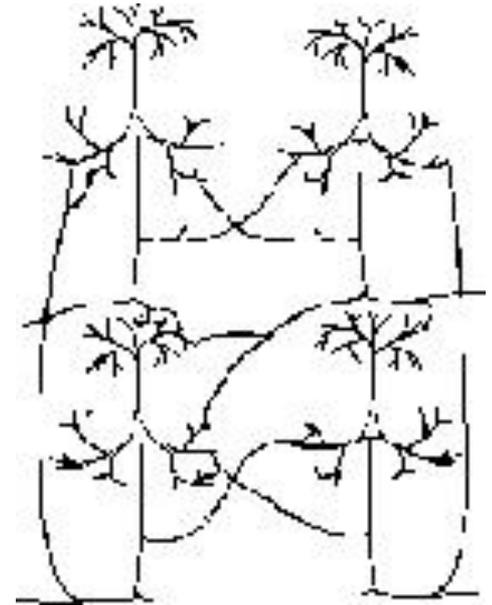
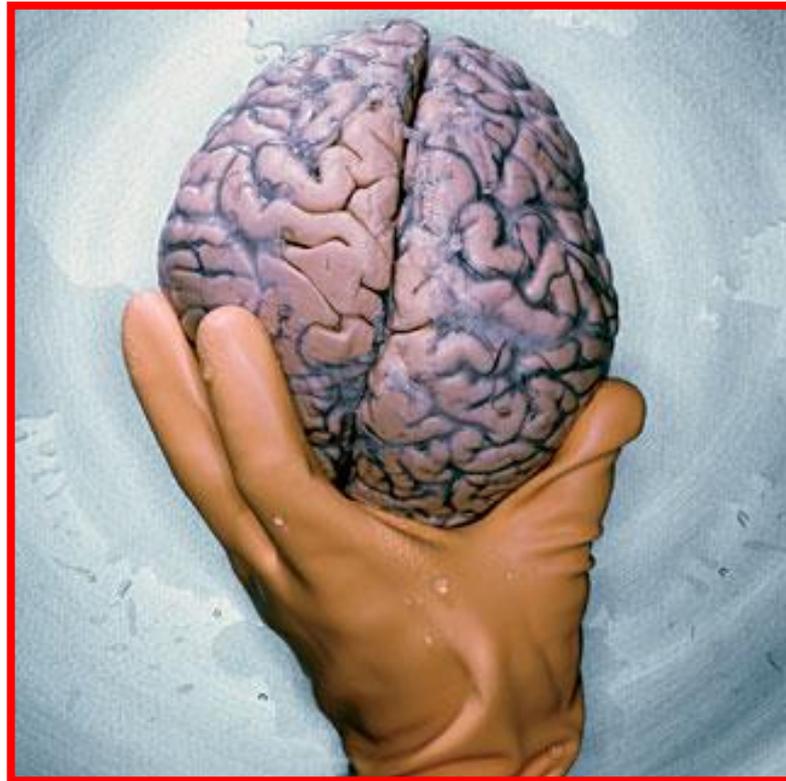
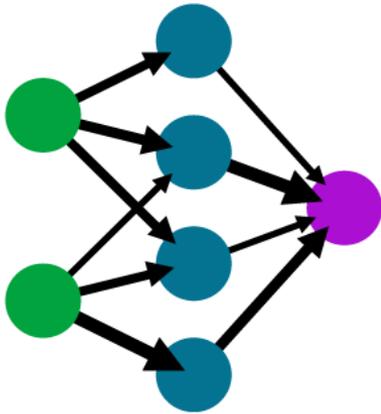
- 1. En autistas se reduce el tamaño global de las minicolumnas:**
 - El impulso aferente del tálamo contacta con un mayor número de minicolumnas.
 - Cada dendrita contacta con más minicolumnas.
 - Mayor propagación de señal → "efecto amplificador".
 - Incrementan las señales de entrada para intentar mejorar el procesamiento de información → Hipersensibilidad sensorial.
- 2. Se reduce el tamaño del neuropilo:**
 - Pérdida de interneuronas gabaérgicas.
 - Poca inhibición global mediada por GABA → ↑↑ epilepsia.



Bases Neurofisiológicas

A simple neural network

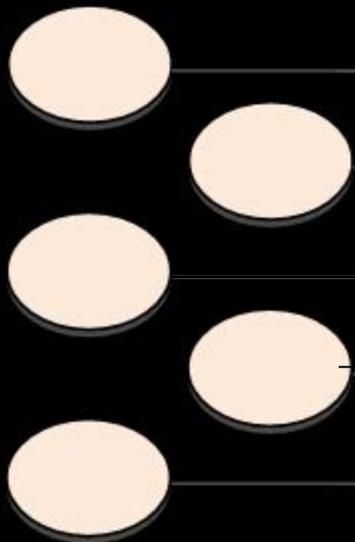
input layer hidden layer output layer



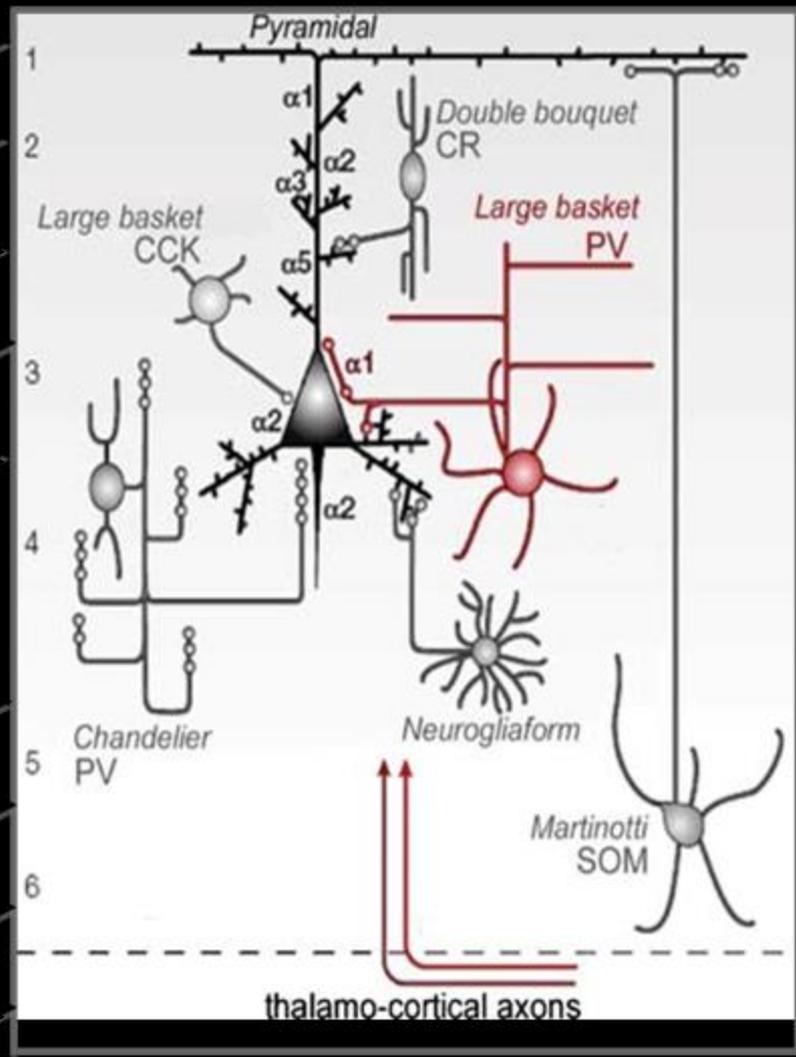
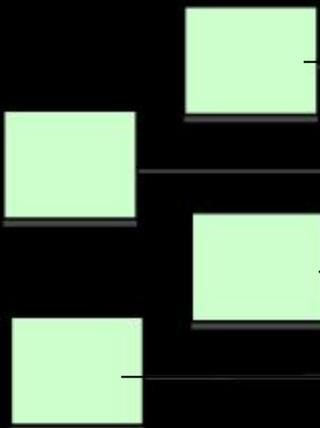


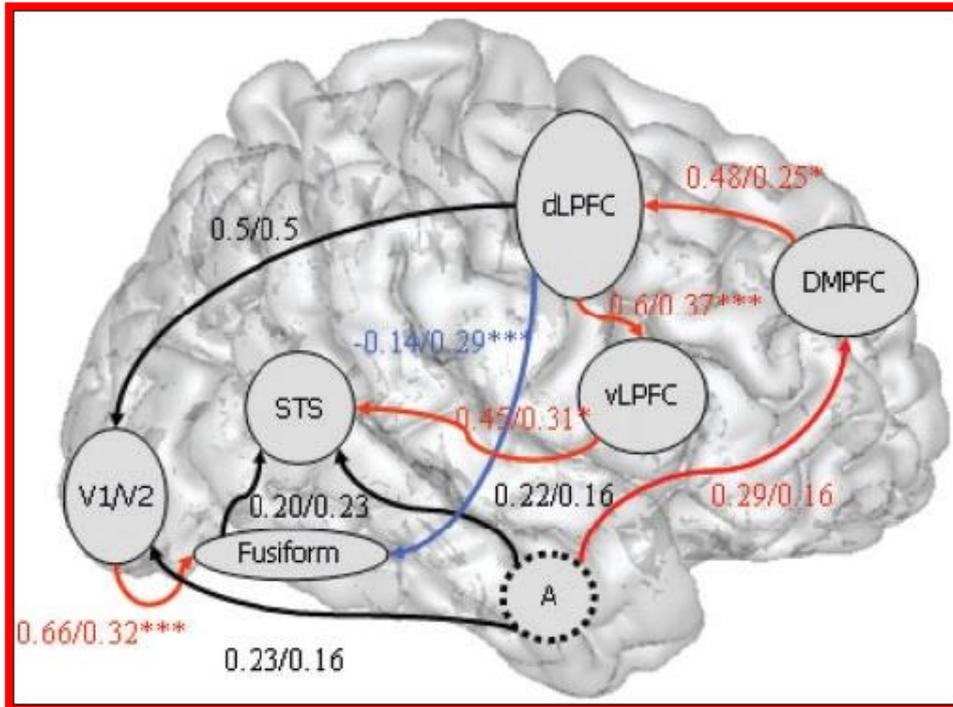
Cortical Circuit

Genetic Factors



Environmental Factors

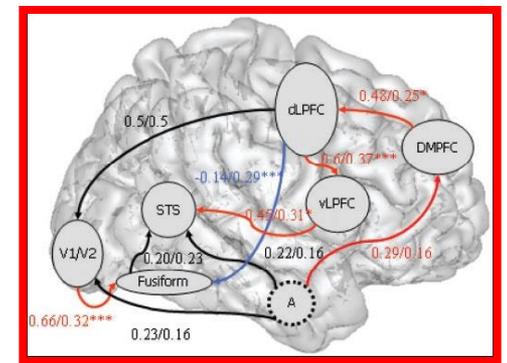




Existe una alteración en la maduración de determinadas áreas cerebrales y en ciertas vías asociativas córtico-subcorticales.

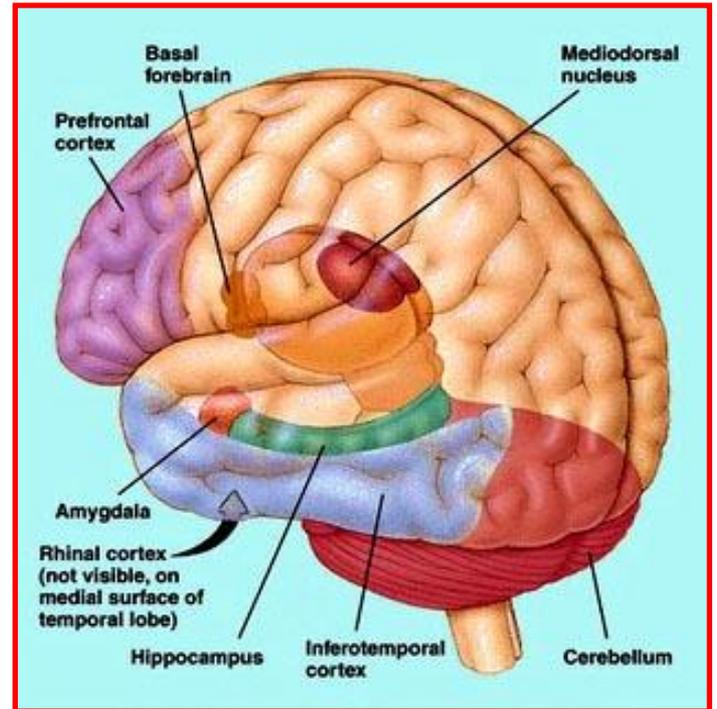
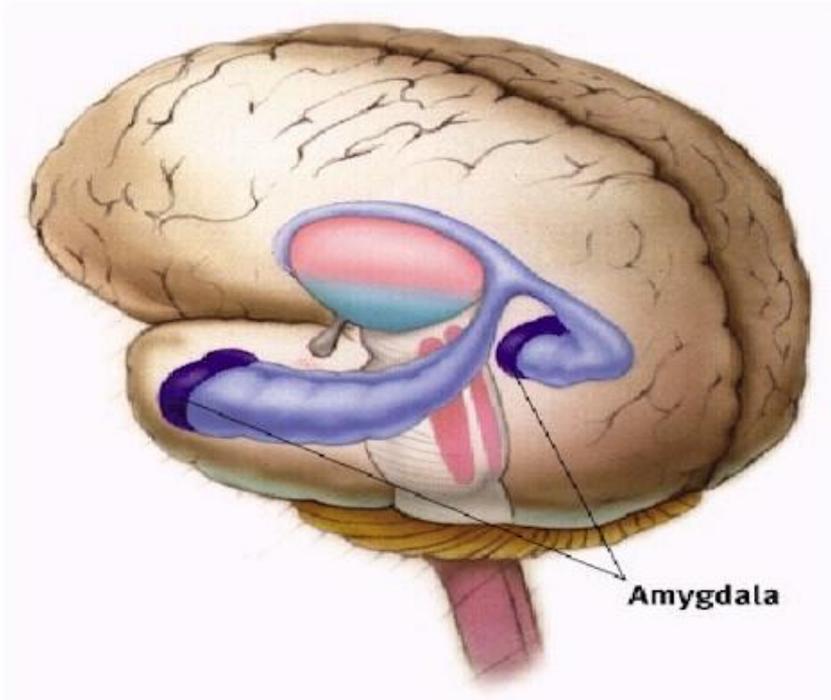
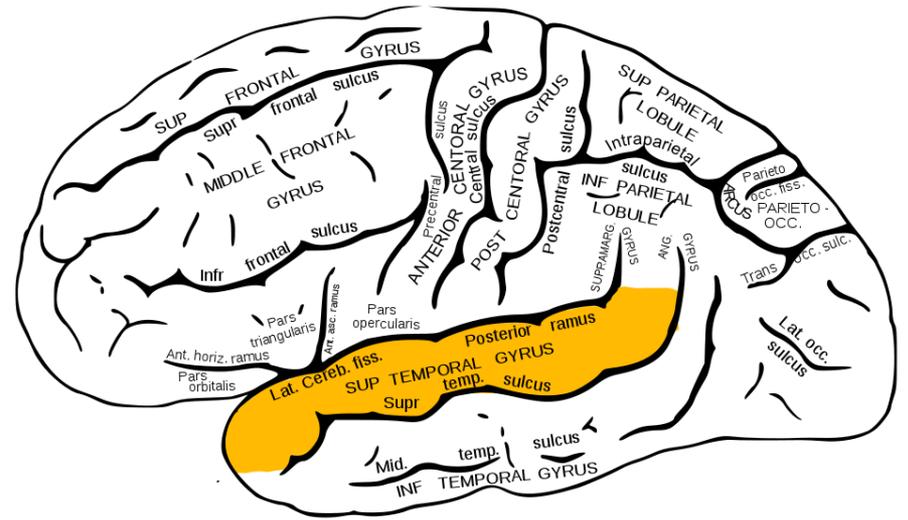
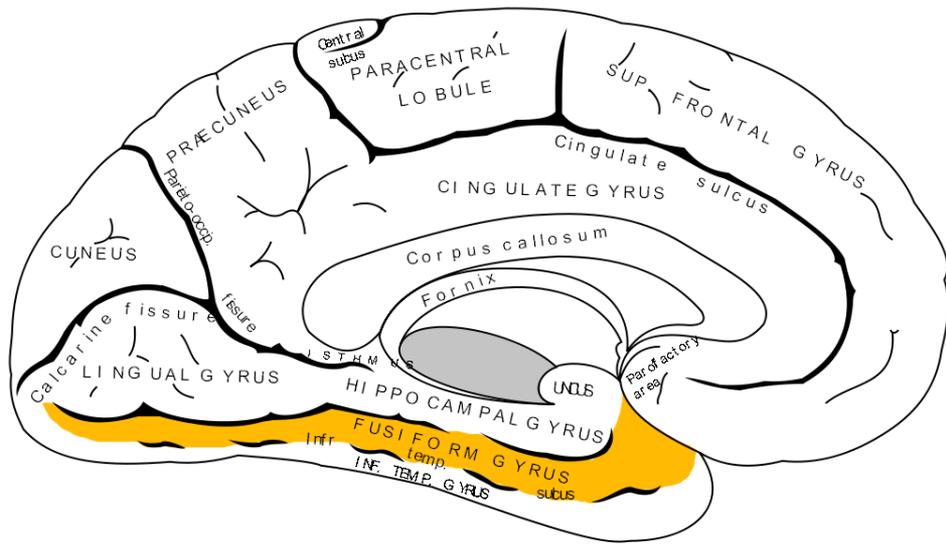
- Animales de experimentación.
- Hallazgos necrópsicos.
- Estudios volumétricos con imágenes de resonancia magnética cerebral (V-IRM).
- Estudios con resonancia magnética espectroscópica cerebral (SRM)
- Estudios de resonancia magnética cerebral funcional (fRM).
- Tomografía de emisión de positrones (PET) cerebral.
- Tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT).

Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-1

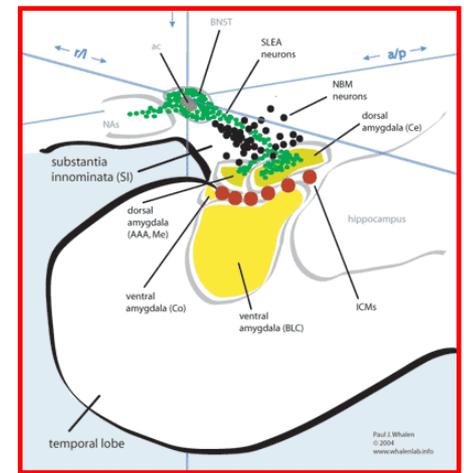


➤ El Cerebro Social:

- ❖ Los circuitos neuronales implicados en la percepción social son muy complejos e implican a estructuras cerebrales muy diversas como son las áreas prefrontales, órbito-frontales, mesolímbicas y temporales laterales.
- ❖ El cerebro social se define como la red neural necesaria para el mantenimiento de las funciones sociales.
- ❖ Diversas estructuras como el **gyrus fusiforme** (GF), la **amígdala** (AMG) y el **surco temporal superior** (STS) se han asociado con funciones como el reconocimiento de caras (GF), identificación de situaciones sociales (AMG) y percepción de la voz humana y el movimiento propositivo (STS).
- ❖ La disfunción de estas estructuras anatómicas y de los circuitos neurales en los que participan se ha relacionado con la etiopatogenia de algunos casos de TEA.



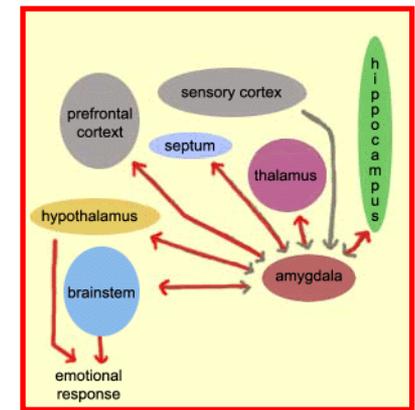
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-2



➤ El papel de la Amígdala:

- ❖ Lesiones estructurales diversas que afectaban a la amígdala (Herbert-2006).
- ❖ “Autismo adquirido postamigdalectomía” (Adolphs-1994).
- ❖ Estudios post mortem realizados → menor tamaño neuronal y aumento de la densidad celular local, sobre todo a nivel de los núcleos corticales, mediales y centrales de la amígdala, siendo de grado intermedio la afectación que se localiza a nivel del complejo basolateral, y permaneciendo indemne el núcleo lateral (Kemper-1998).

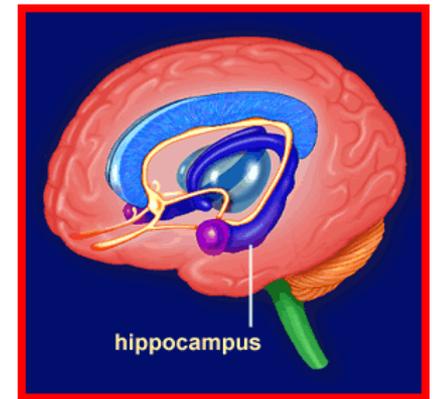
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-3



➤ El papel de la Amígdala:

- ❖ Lesiones en monos → bilaterales, edades tempranas (Malkova-1997).
- ❖ Lesiones en roedores → básico el núcleo BLA amígdala (Wolterink-2001).
- ❖ Estudios volumétricos RM cerebral → contradictorios, edad? (Schumann-2004).
- ❖ Estudios S-RM → descenso NAA en región mesial derecha (Otsuka-1999).
- ❖ Estudios F-RM → no usan amígdala izq. en tarea social (Baron-Cohen-1999).
- ❖ SPECT → descenso flujo cerebral sistema límbico y STS (Haznedar-2000).

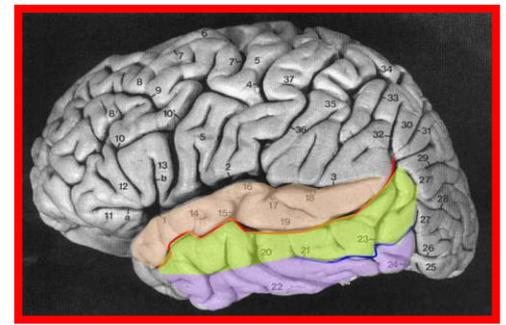
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-4



➤ El papel del Hipocampo:

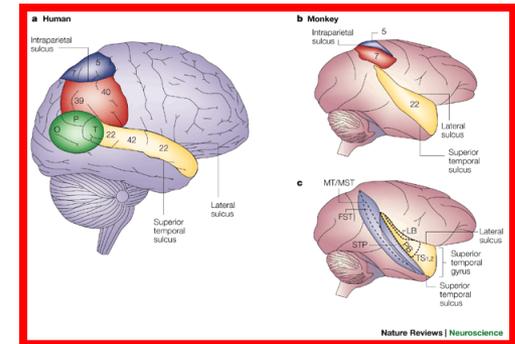
- Lesiones estructurales diversas sobre hipocampo (Herbert-2006).
- Estudios post-mortem → aumento de densidad neuronal focal en las distintas áreas CA del hipocampo, menor número de arborizaciones dendríticas en los campos CA1 y CA4, y disminución tamaño neuronal región CA4 (Kemper-1998).
- Lesiones en roedores (pilocarpina) → ELT + alt. social (Marín-2008).
- Lesiones en monos → más grave si región mesial completa (Bachevalier-1994).

Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-6



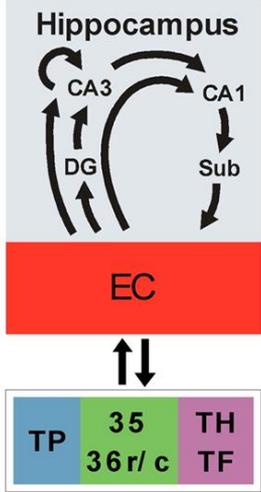
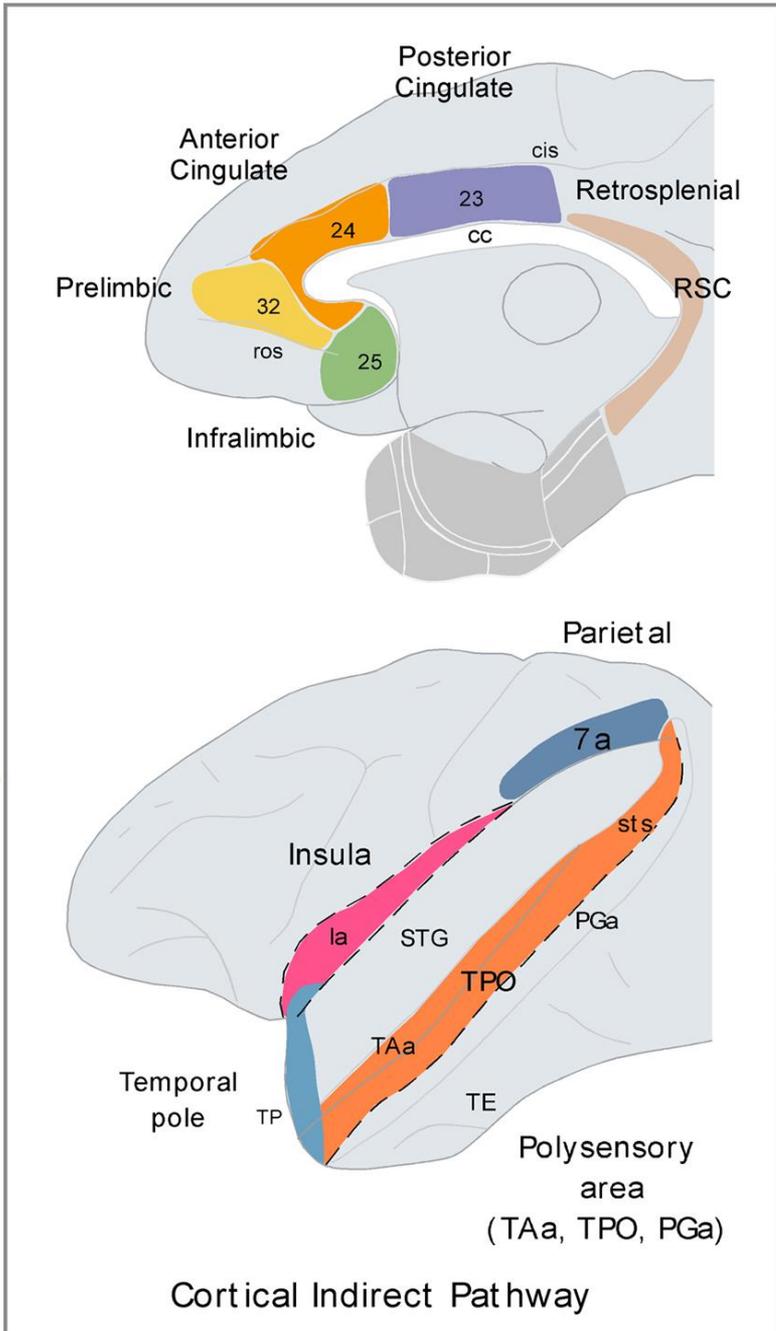
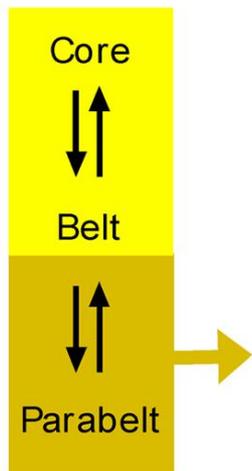
- El papel de otras estructuras:
- ❖ Estructuras laterales del lóbulo temporal: papel del Surco Temporal Superior (STS)
 - STS está estrechamente conectado con otras estructuras del cerebro social como son el área fusiforme derecha, implicada en el reconocimiento de caras, el córtex orbito-frontal y la amígdala
 - Descenso del volumen de sustancia gris a ese nivel, hipoperfusión cerebral focal en el PET y patrones anormales de activación al realizar tests cognitivos y sociales con el empleo de RM-F.

Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-7

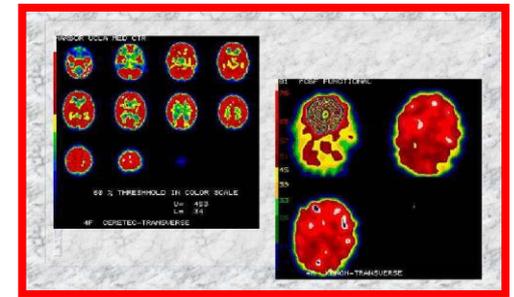


❖ El papel modulador del STS:

- Las alteraciones neuroanatómicas del STS serían el primer escalón en la cascada de anomalías que implican al cerebro social en los sujetos autistas.
- Se especula con que las alteraciones en la región del STS en un cerebro en desarrollo provocarían una mala organización de las conexiones asociativas que constituyen el cerebro social disfuncional de los niños autistas.



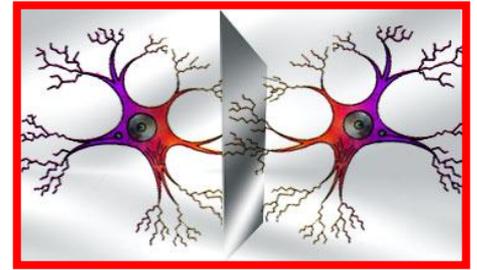
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-8



➤ El papel del Gyrus fusiforme:

- Fallo en la activación del área del gyrus fusiforme (área de procesamiento de caras: lateral al gyrus parahipocampal temporal).
- Crítico en los 2 primeros años de vida (sobre todo durante los 3-6 primeros meses de edad).
- ❖ En autistas se activan otras áreas alternativas: corteza frontal y corteza visual primaria.
- ❖ Disminución concomitante de la activación de la amígdala.

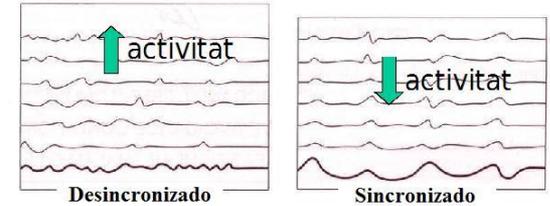
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-9



➤ El papel de las Neuronas Espejo (SNE):

- En los niños autistas, el SNE se desarrolla de manera inadecuada, determinando una incapacidad de comprender los actos de los demás y, sobre todo, una incapacidad de imaginar que los demás son seres pensantes con intenciones y motivaciones intelectuales semejantes a las suyas.
- Es lo que se ha llamado "teoría de la mente", definida por la capacidad de un individuo para representarse los estados emocionales de sus semejantes

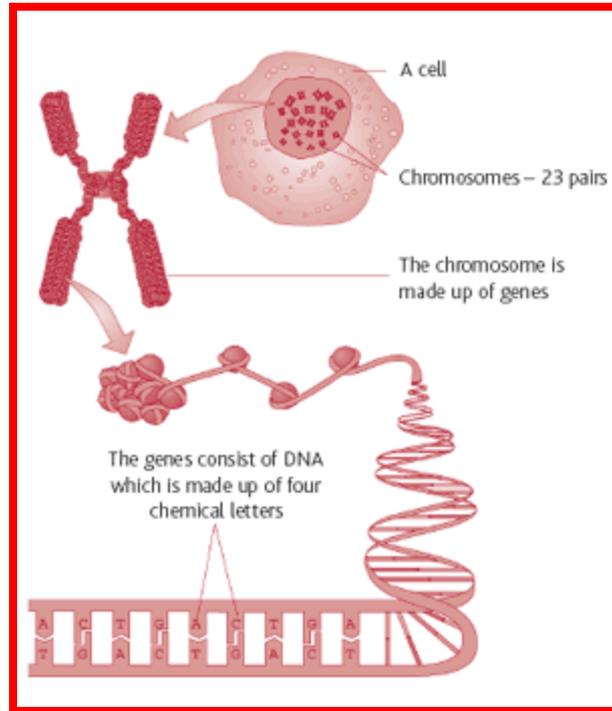
Bases neuroanatómicas y neurofisiológicas-10



➤ El papel del Ritmo "Mu" en el SNE:

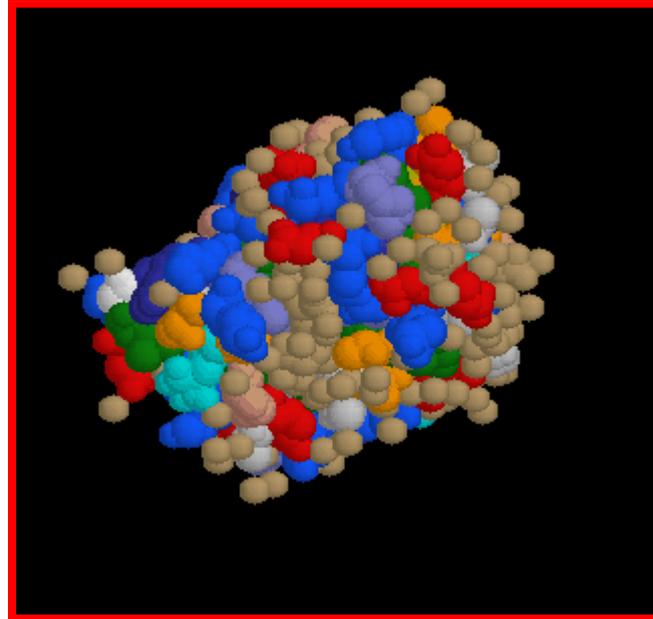
- ❖ En condiciones normales, el ritmo "mu" puede ser reactivo ("supresión mu") a los propios movimientos y a los movimientos llevados a cabo por otros. Se considera que estas reactividades están relacionadas con la actividad del sistema SNE.
- ❖ Los sujetos con TEA muestran una "supresión mu" significativa a sus propios movimientos, pero fallan al reaccionar a los movimientos realizados por otras personas.
- ❖ Estos hallazgos apoyan la hipótesis de un SNE disfuncional en los individuos con TEA. Además, la disfunción de las neuronas espejo podría relacionarse con las alteraciones sociales y comunicativas, los déficit cognitivos y la alteración de las habilidades de imitación asociados con los TEA.

Bases Genéticas





Gen

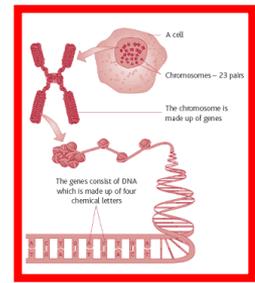


Proteína funcional

Función anómala

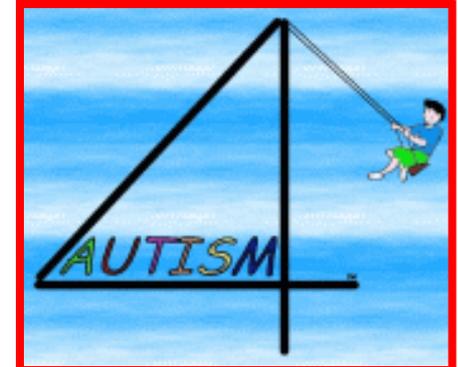
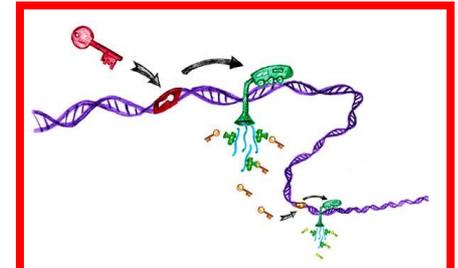


Formas Genéticas



- Formas familiares no sindrómicas.
- Cromosomopatías: Autosomas.
- Cromosomopatías: Gonosomas.
- Síndromes no cromosómicos.
- Síndromes neurocutáneos.
- Metabolopatías congénitas.

¿Quizás
más de
30 genes?



Formas Genéticas: Formas Familiares



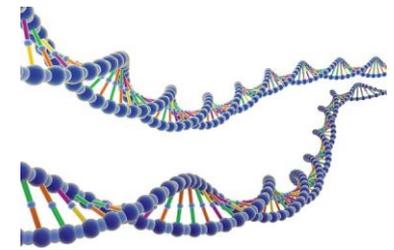
- Base genética en un >20% del total.
- Patrones hereditarios variables.
- Estudios en gemelos:
 - Monocigotos: 60-90% concordancia.
 - Dicigotos: sin concordancia.
- Afectación de hermanos: 2-8% (media: 3%).
- Riesgo 100 veces mayor en familiares primer grado.
- Alteraciones patrones sociales en padres: 38%
- Alteraciones neuropsiquiátricas: TBP, AN, TOC-ST.
- Exceso de carga en varones: 3:1, 4:1.



Genes Candidatos

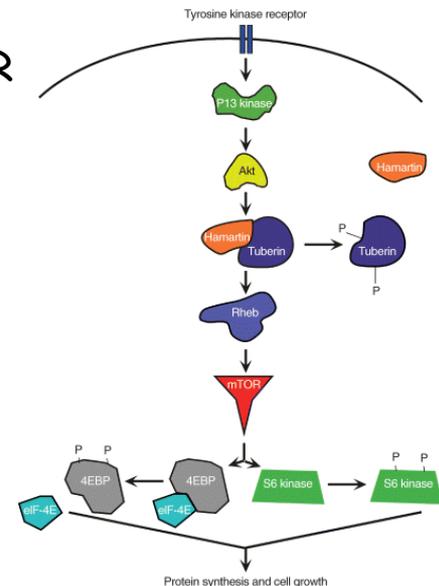
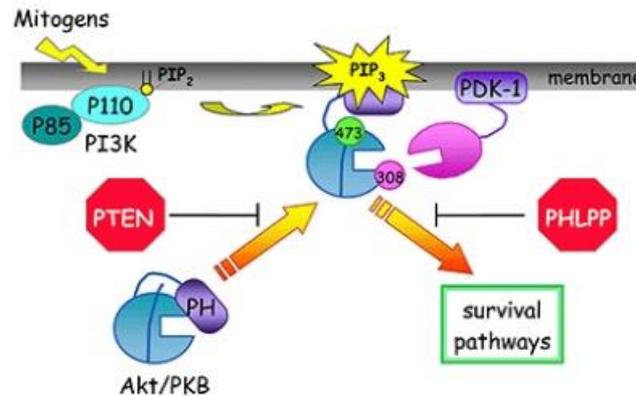
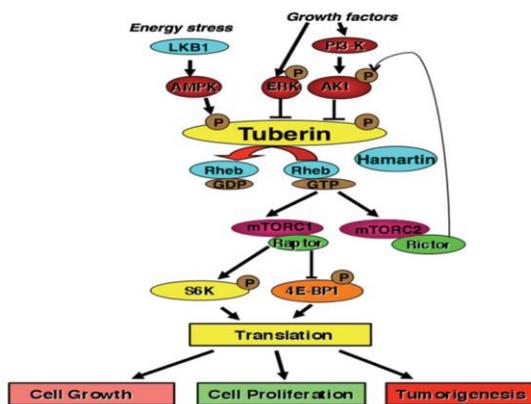


Genes Candidatos-1

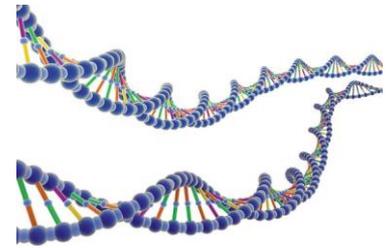


➤ Genes de Supresión Tumoral:

- PTEN: phosphatase and tensin homolog, en 10q23
- ST7/RAY1: suppressor of tumorigenicity protein 7, en 7q31.2
- GSTP1: glutation-S-transferase-P1, en 11q13
- TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13) → papel vía m-TOR

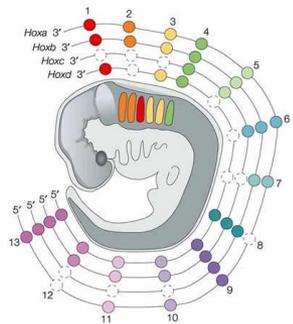


Genes Candidatos-2

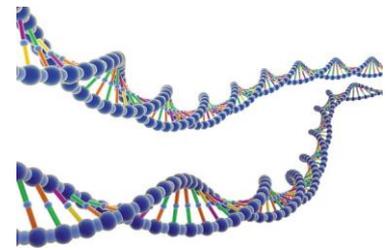


➤ Genes Homeobox y genes reguladores de la Segmentación corporal:

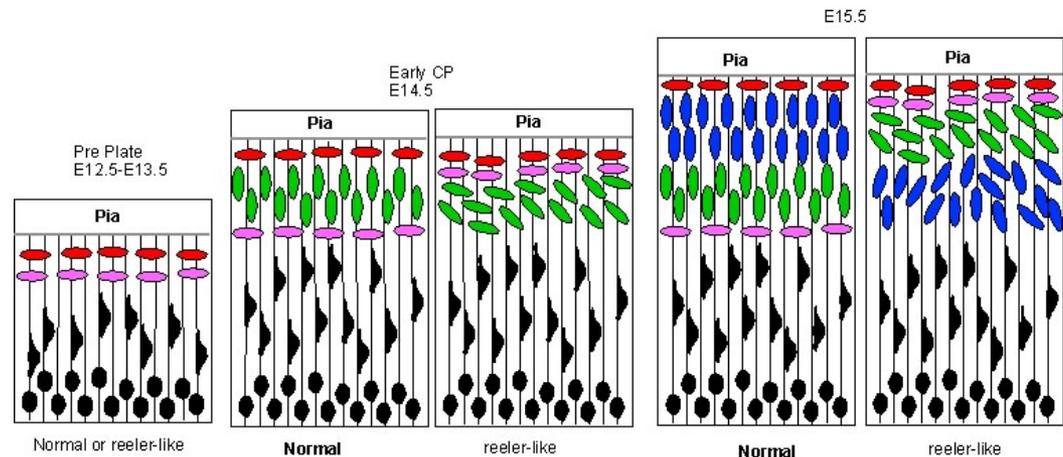
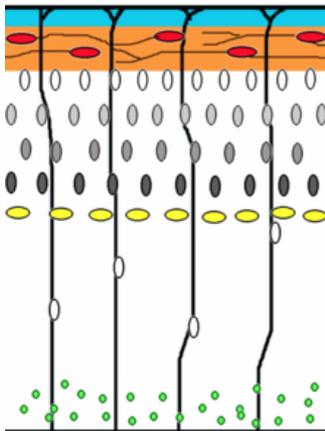
- HOXA1: homeobox-protein A1, en 7p15
- HOXB1: homeobox protein Hox-B1, en 17q21.32
- DLX1: homeobox-protein DLX1, en 2q31.1
- DLX2: homeobox-protein DLX2, en 2q31.1
- EN2: engrailed-2, en 7q.36.3
- ARX: aristaless-related homeobox, en Xp22



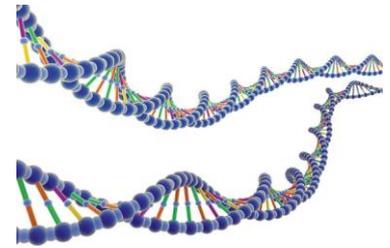
Genes Candidatos-3



- Genes reguladores de la Proliferación y de la Migración neuronal:
 - MAPK3: mitogen-activated protein kinase 3, en 16p11.2
 - RELN: reelin, en 7q22
 - MET: mesenchymal-epithelial transition factor, en 7q31

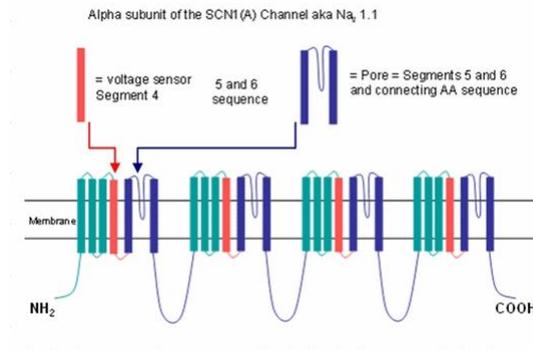


Genes Candidatos-4



➤ Genes que codifican para Canales Iónicos dependientes de Voltaje:

- **SCN1A**: sodium channel, voltage-gated, type I alpha subunit, en 2q24.3
- **SCN2A**: sodium channel, voltage-gated, type II alpha subunit, en 2q24.3
- **SCN7A**: sodium channel protein type 7 subunit alpha, en 2q22
- **CACNA1G**: calcium channel, voltage-dependent, T type, alpha 1G subunit, en 17q22

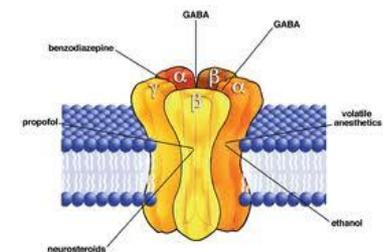


Genes Candidatos-5

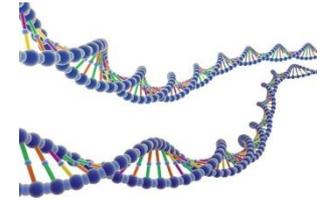


➤ Genes reguladores de los Neurotransmisores y los Neuromoduladores:

- *GABRB3*: Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3, en 15q11
- *GABRA4*: Gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-4, en 4p12
- *GRM8*: metabotropic glutamate receptor 8, en 7q31.33
- *GLuR6*: glutamate receptor 6, en 6q21
- *GAD*: glutamic acid decarboxylase, en 2q31
- *DBH*: dopamine beta hydroxylase, en 9q34
- *SLC6A4*: serotonin transporter/solute carrier 6 A4, en 17q11.1
- *NHE9/SLC9A9*: solute carrier family 9 (sodium/hydrogen exchanger), member 9, en 3p14
- *OXTR*: oxytocin receptor, en 3p25
- *PRL*: prolactin, en 6p22.2-p21.3
- *PRLR*: prolactin receptor, en 5p13
- *DRD5*: dopamine receptor D5, en 4p16.1

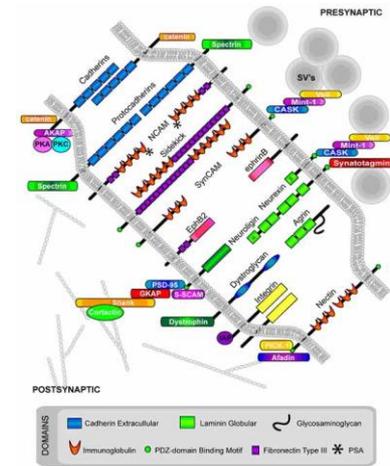


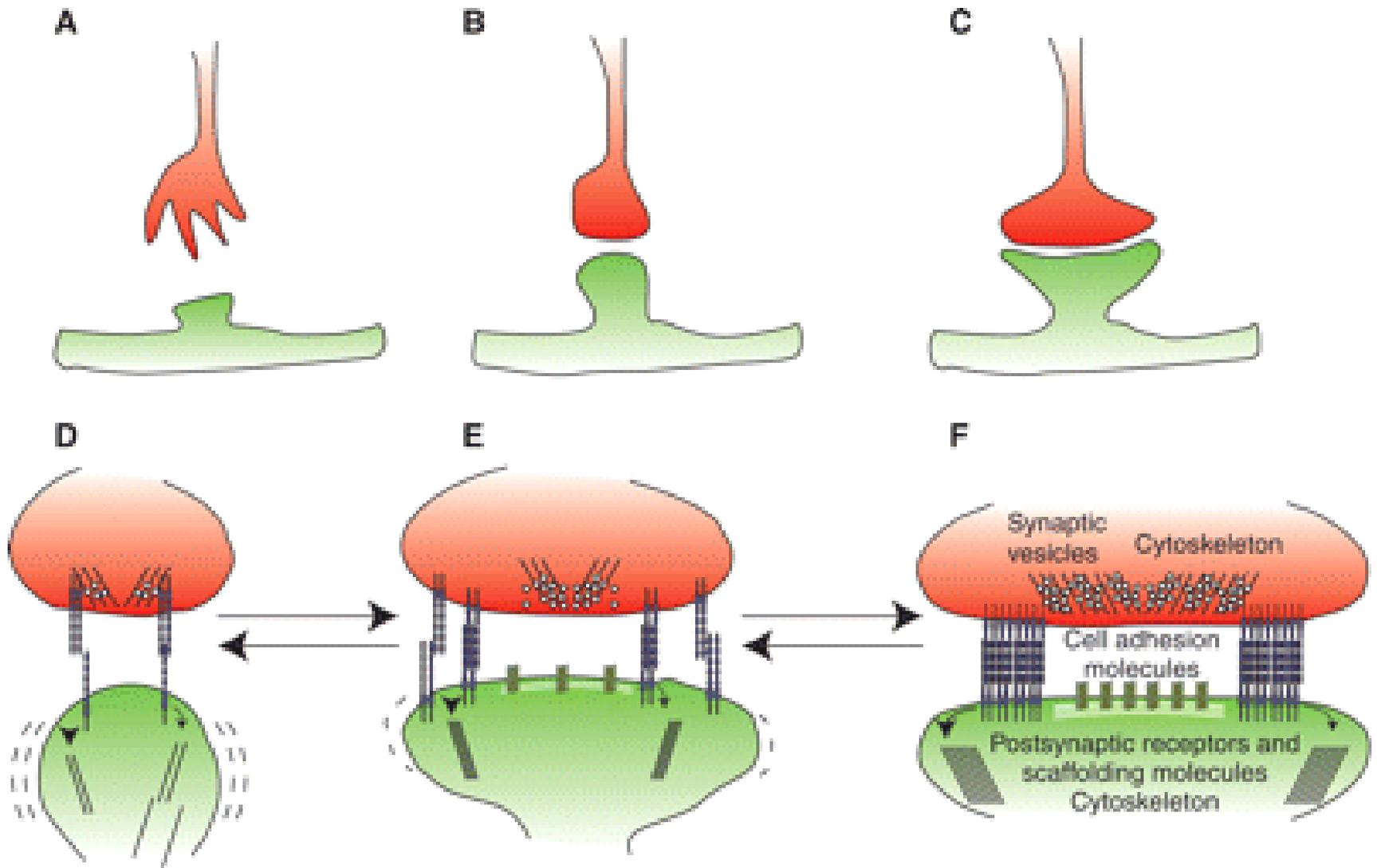
Genes Candidatos-6



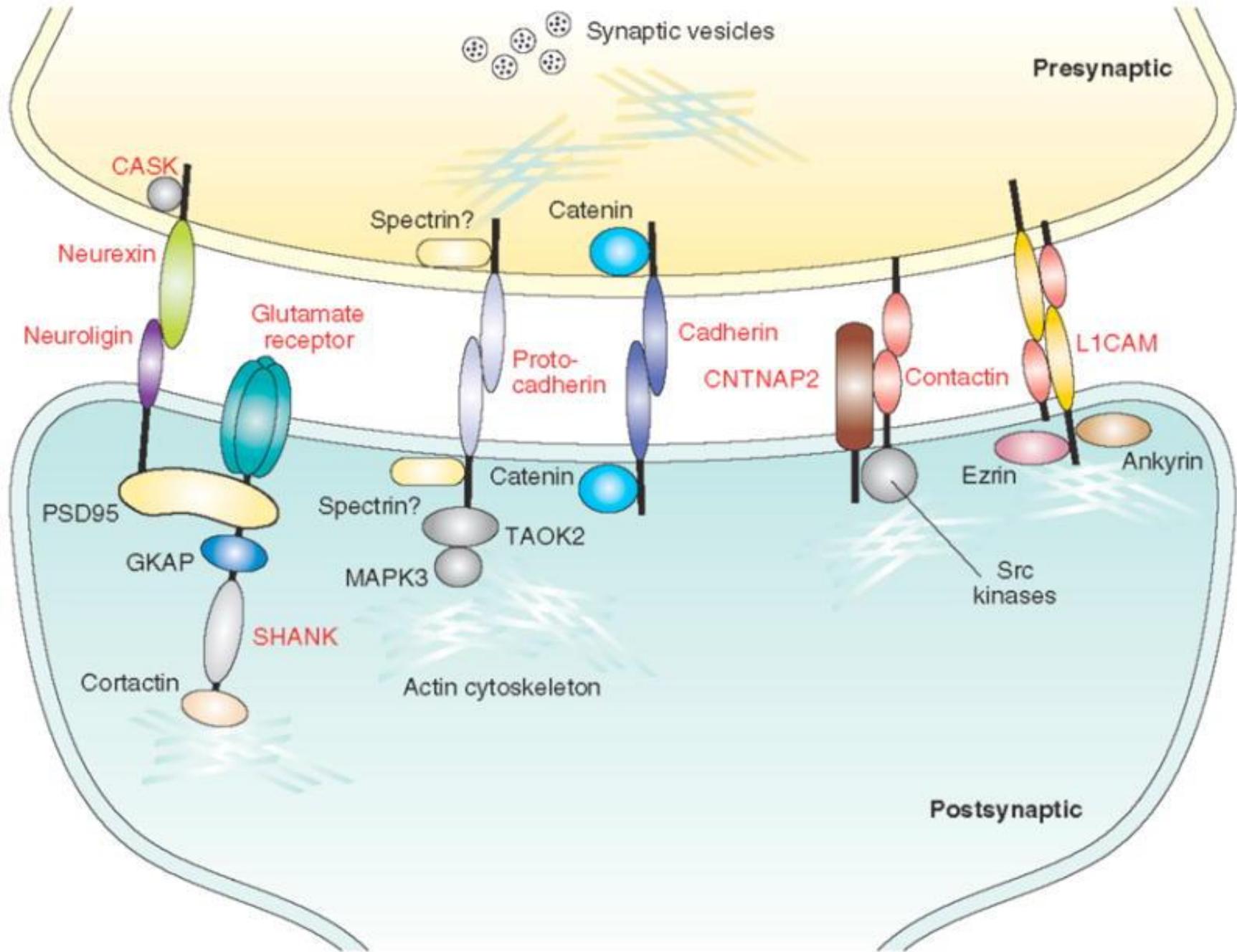
➤ Genes reguladores de Sinaptogénesis:

- NPTX2: neuronal pentraxin-2, en 7q22.1
- NLGN3: neuroligin-3, en Xq13
- NLGN4: neuroligin-4, en Xp22
- NRXN1: neurexin-1-alpha, en 2q32
- CNTN3: contactin-3, en 3p12.3
- CNTNAP2: contactin associated protein-like 2, en 7q35
- SHANK3: SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3, en 22q13
- PCDH10: protocadherin-10, en 4q28.3
- CDH9: cadherin 9, type 2 (T1-cadherin), en 5p14
- CDH10: cadherin 10, type 2 (T2-cadherin), en 5p14.2

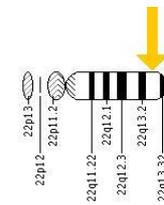




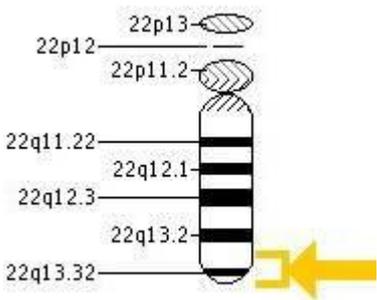
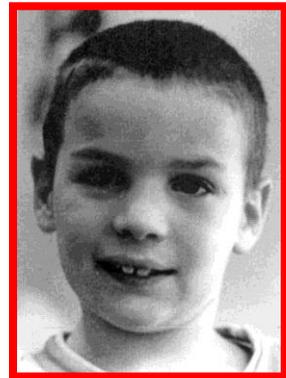
Synaptogenesis



Gen SHANK3 (ProSAP2)



- SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3, también conocido como SHANK3, mapea en cromosoma 22 (22q13.3).
- Pertenece a la familia de genes Shank → proteínas del área de densidad postsináptica que conectan receptores de neurotransmisores (GLUT), canales iónicos, Neuroliginas y otras proteínas de membrana con el citoesqueleto de la Actina y la vía de señal ligada a la Proteína G.
- Regula formación de sinapsis y maduración de espinas dendríticas.
- Mutaciones y duplicaciones en niños con TEA-TGD.
- Mutaciones también en Retraso Mental y Esquizofrenia
- Mutaciones → síndrome de delección 22q13.3.

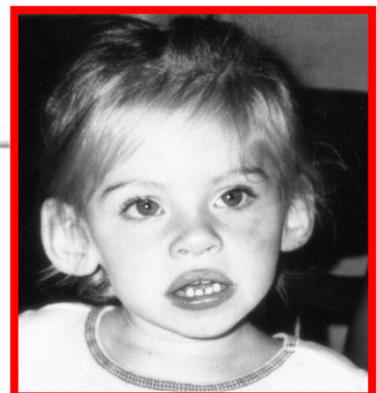
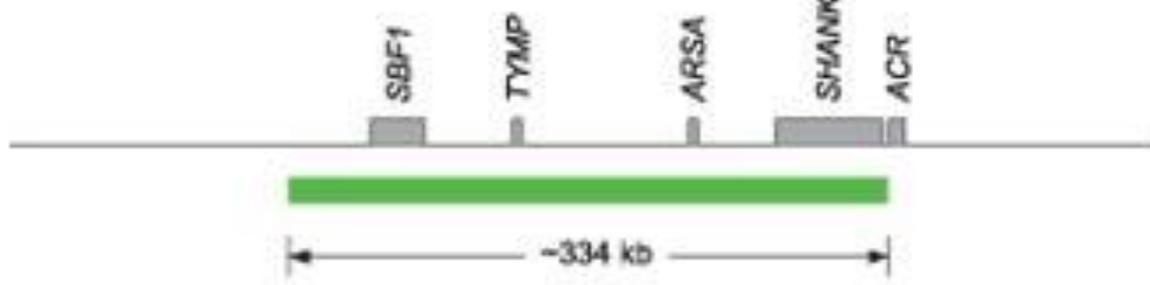


100Kb

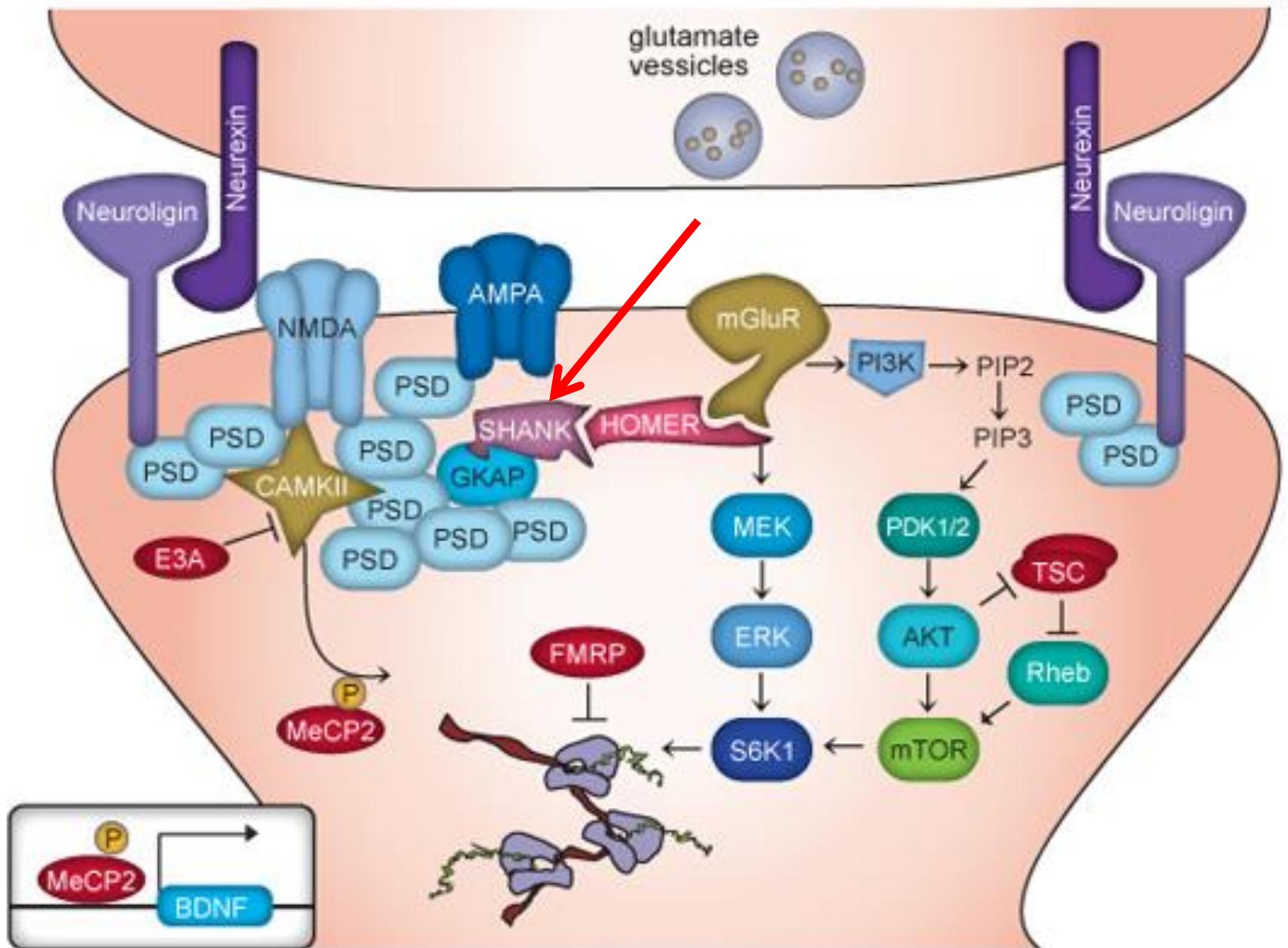
Centromere

22q13.3 Region

Telomere



LSI ARSA SpectrumGreen Probe



22q13 deletion syndrome Phelan-McDermid Syndrome



- **Physical**

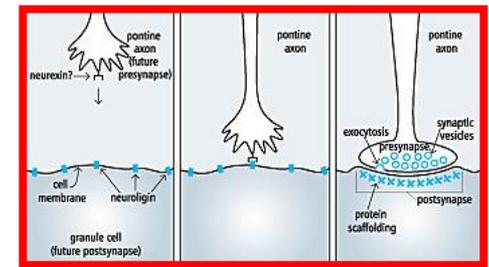
- ✓ Absent to severely delayed speech: 99%
- ✓ Hypotonia (poor muscle tone): 97%
- ✓ Normal to accelerated growth: 95%
- ✓ Increased tolerance to pain: 86%
- ✓ Thin, flaky toenails: 78%
- ✓ Large, fleshy hands: 68%
- ✓ Prominent, poorly formed ears: 65%
- ✓ Pointed chin: 62%
- ✓ Dolichocephalism (elongated head): 57%
- ✓ Ptosis (droopy eyelids): 57%
- ✓ Poor thermoregulation: 51%

- **Behavioral**

- ✓ Chewing on non food items (clothing, bedding, toys): 70%
- ✓ Teeth grinding: (percent undetermined)
- ✓ Autistic behaviors: (percent undetermined)
- ✓ Tongue thrusting: (percent undetermined)
- ✓ Hair pulling: (percent undetermined)
- ✓ Aversion to clothes: (percent undetermined)

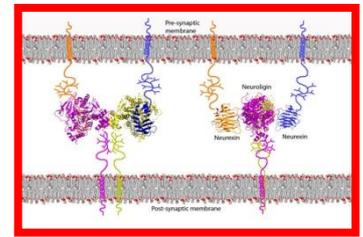


Neuroliginas (NLGN)

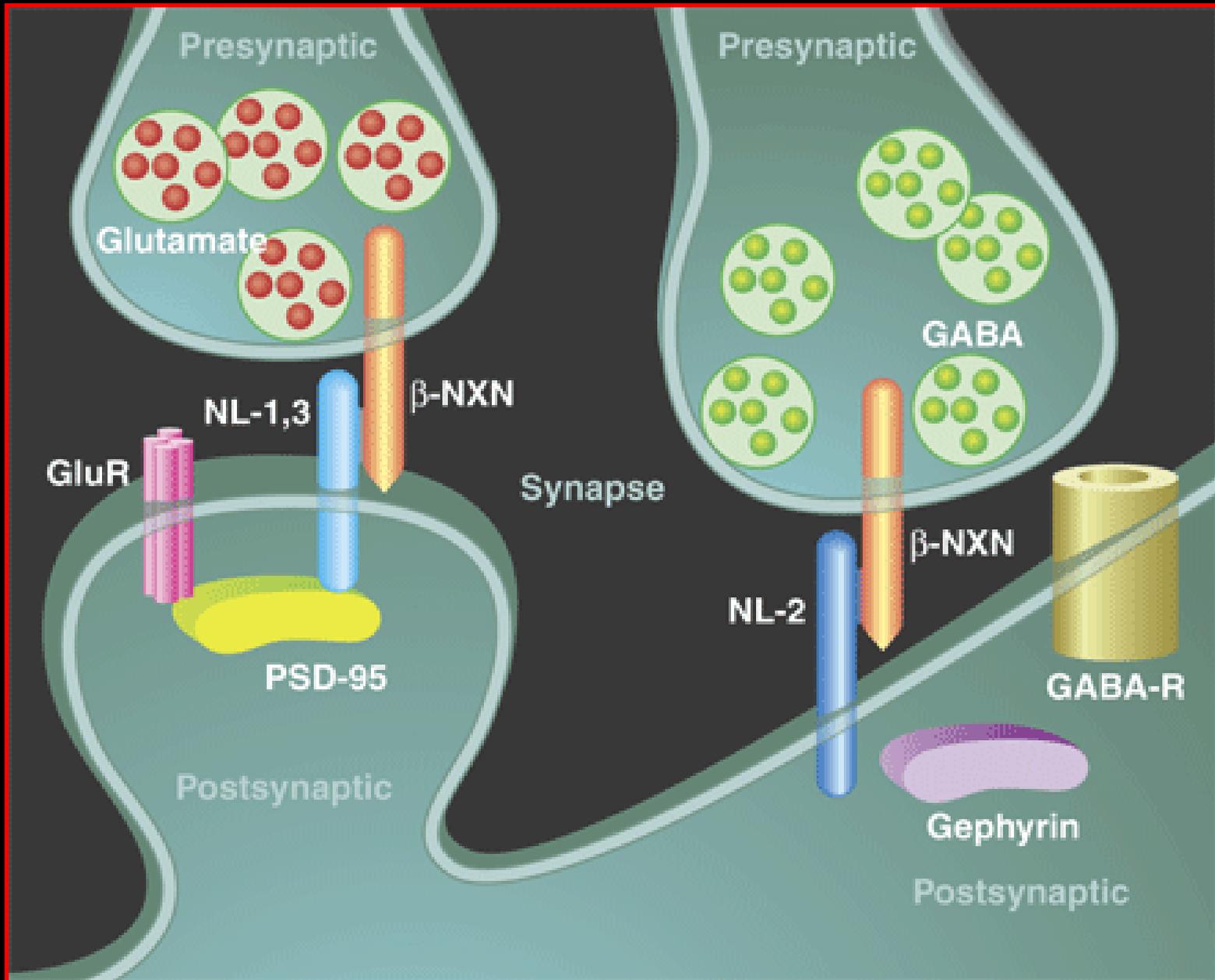


- La familia de Neuroliginas humanas (NLGN) está constituida por cinco genes situados en los cromosomas 3, 17, X e Y: NLGN1 en 3q26, NLGN2 en 17p13, NLGN3 en Xq13, NLGN4 en Xp22 y NLGN4Y en Yq11.
- Las Neuroliginas participan en la sinaptogénesis.
- Son proteínas de adhesión celular postsináptica, las cuales pueden formar contactos transinápticos con β -neurexinas presinápticas y están implicadas en la etiología del autismo, sobre todo en formas con epilepsia.
- Su estructura está formada por un dominio extracelular O-glicosilación grande y una cola citoplasmática C-terminal pequeña.
- Su unión a β -neurexinas es dependiente del calcio.
- Predominan en sinapsis glutamatérgicas.

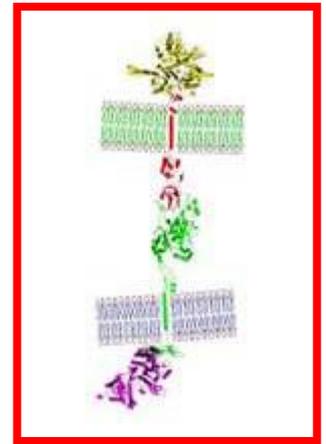
Neuroliginas (NLGN)



- Distintos hallazgos de mutaciones en las Neuroliginas han evidenciado su relación con el autismo, como las mutaciones en los genes de dos Neuroliginas ligadas a X, **NLGN3** y **NLGN4**.
- Splice variants pueden producir Neuroliginas NLGN3 y NLGN4 potencialmente anormales.
- Una mutación en una Neuroligina hallada en trastornos del espectro autista deteriora el transporte de superficie celular, pero no suprime completamente la formación de sinapsis.
- Las mutaciones en los genes que codifican las Neuroliginas ligadas a X: **NLGN3** y **NLGN4** afectan a moléculas de adhesión celular localizadas en la sinapsis y sugieren que un defecto en la sinaptogénesis puede predisponer al autismo.

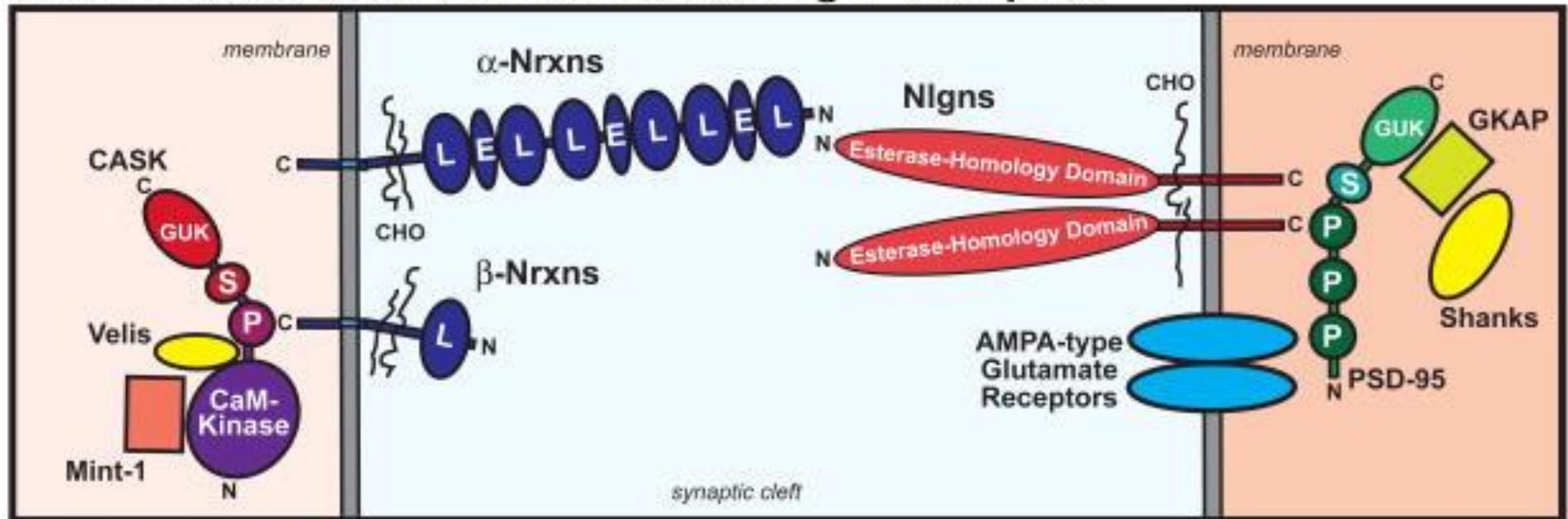


Neurexina-1 (NRXN1)

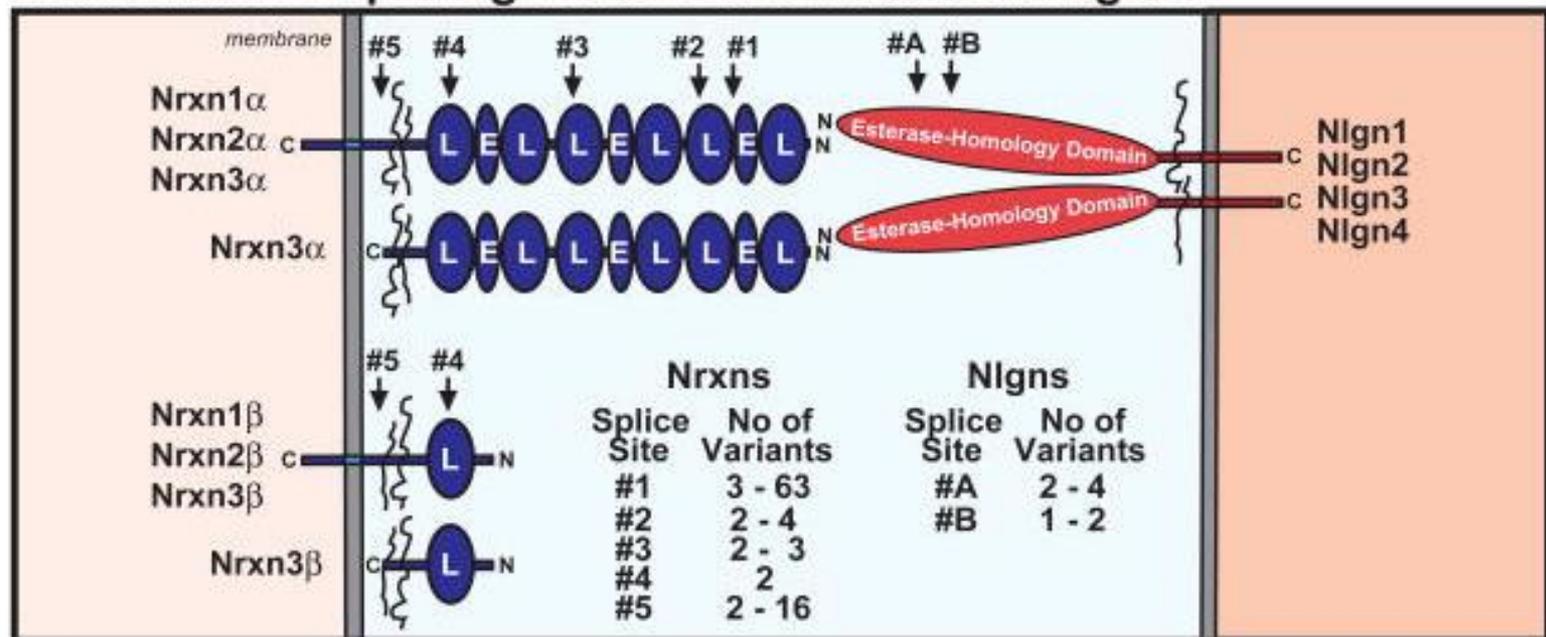


- Mapea a nivel del locus 2q32.
- Estudio en 1.181 familias con autistas.
- Casos de autistas con delección de 1 copia del gen de la neurexina-1.
- Son proteínas de membrana que regulan la unión entre neuronas y la sinaptogénesis.
- Transmisión de información entre neuronas.
- Fundamentales para el cerebro en desarrollo.
- Relación estructural y funcional con las Neuroliginas.

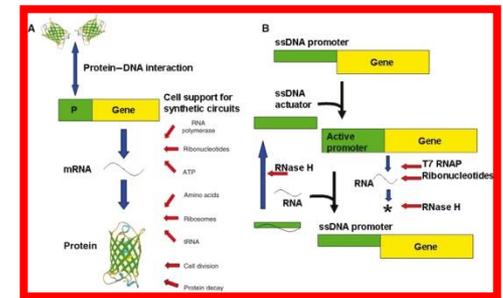
b. Architecture of Neurexin-Neuroligin Complex



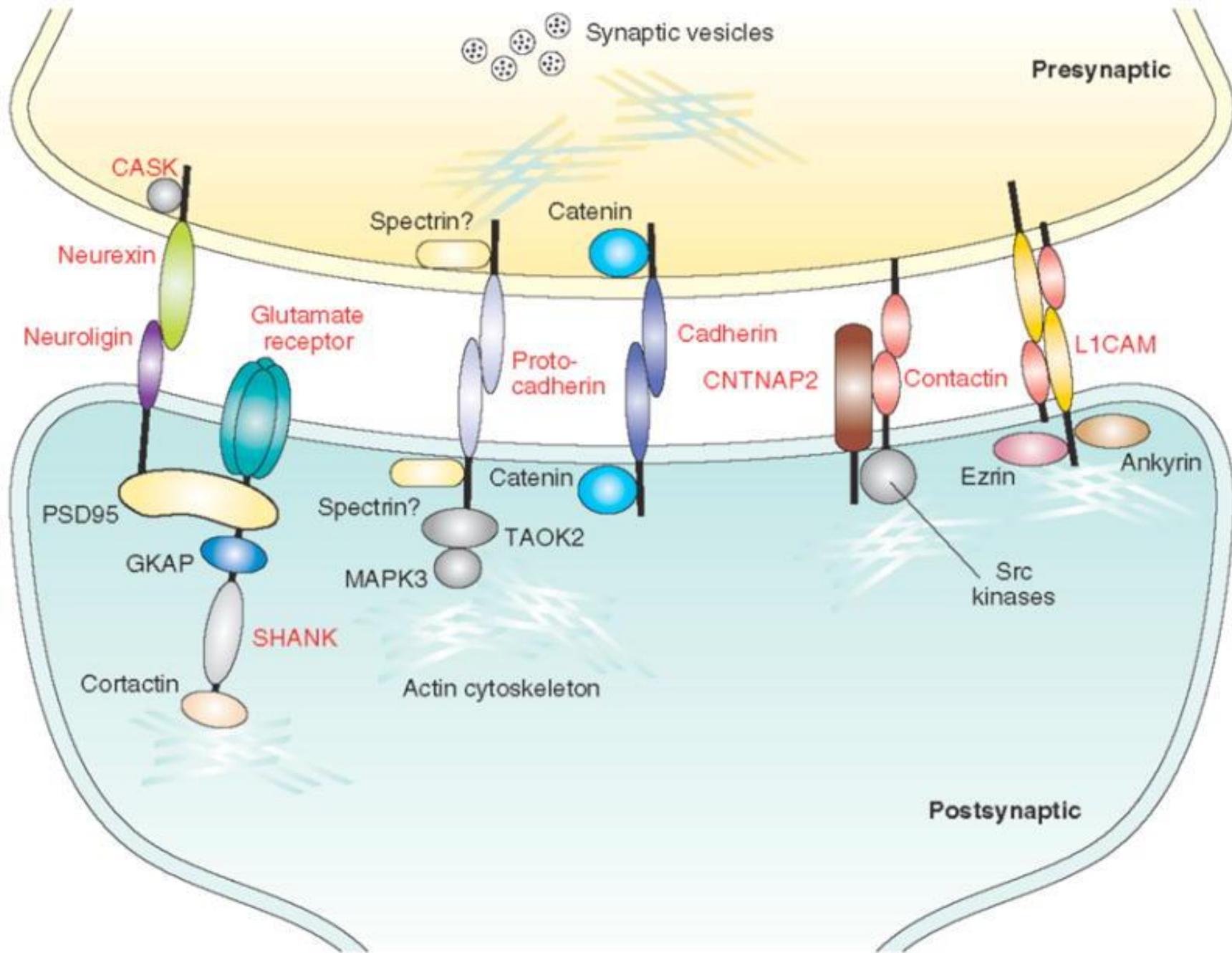
c. Alternative Splicing of Neurexins and Neuroligins



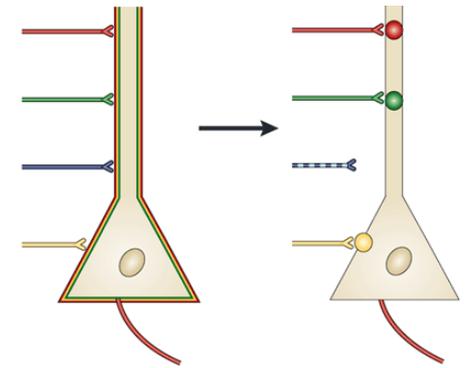
Gen CNTNAP2



- Contactin associated protein-like 2 (CNTNAP2).
- Proteína similar a Contactina.
- Mapea en el locus 7q35-q36.
- Gen de gran tamaño (1,5% del cromosoma 7).
- Miembro familia neurexinas.
- Mecanismos de adhesión celular.
- Localización en axones mielinizados.
- Relación estrecha con canales de potasio.
- Mecanismos diferenciación local del axón.
- Relación con autismo, retraso del lenguaje y sordera.



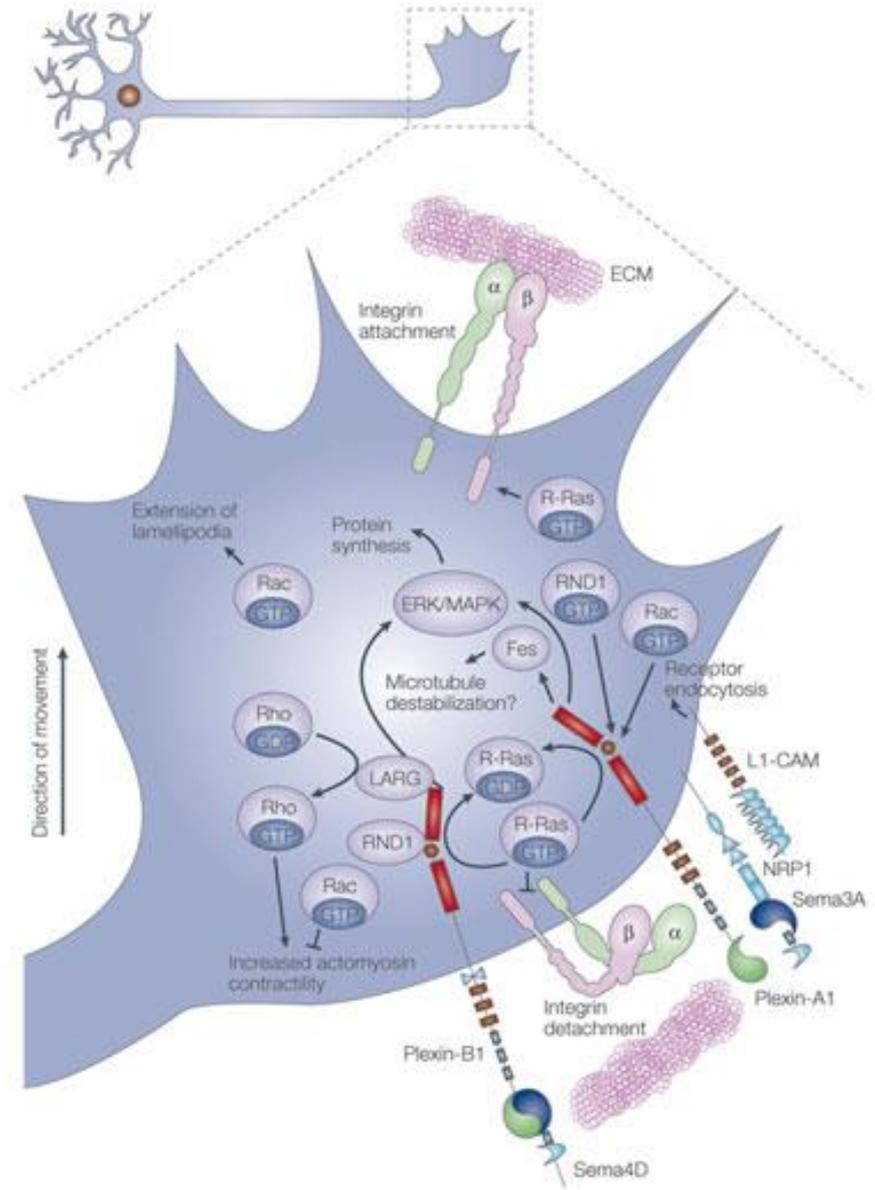
Cadherinas y Protocadherinas



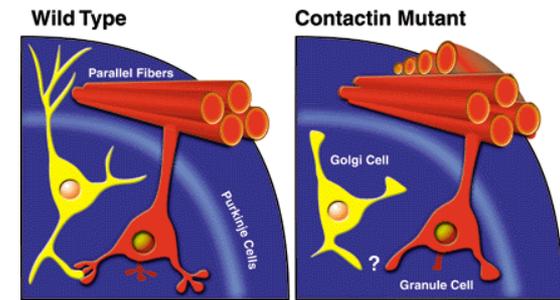
- Moléculas de adhesión celular → sinaptogénesis.
- N-cadherina (CDH2) → sinapsis excitatorias e inhibitorias.
- Protocadherinas → especificidad sináptica.
- PCDH9 y PCDH10 → TEA.
- PCDH19 → Epilepsia con RM en mujeres, Dravet en mujeres.
- CDH15 y CDH18 → TEA.
- KIRREL3 → interacciona con proteína CASCK → TEA.
- PCDH8 → interacciona con las quinasas TAOK2 y MAPK3 (16p11.2).
 - Internalización de las sinapsis → alt. Sinaptogénesis → TEA.

L1 CAM (L1CAM)

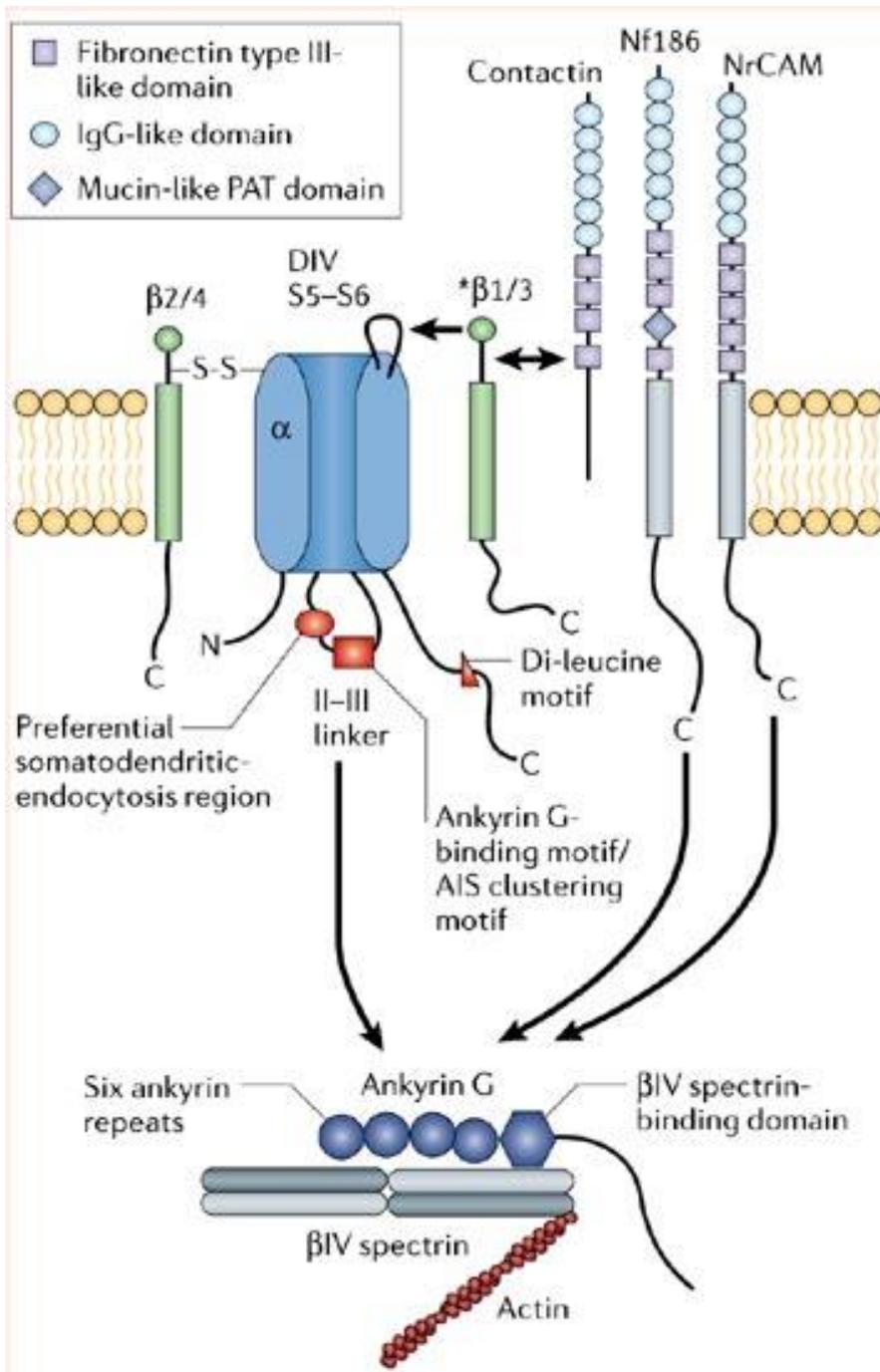
- Molécula de adhesión celular tipo L1.
- Migración neuronal.
- Sinaptogénesis.
- Despliegue de espinas dendríticas.
- Formas sindrómicas TEA-RM ligado a X.



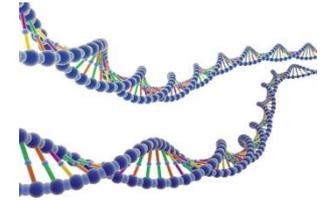
Contactinas



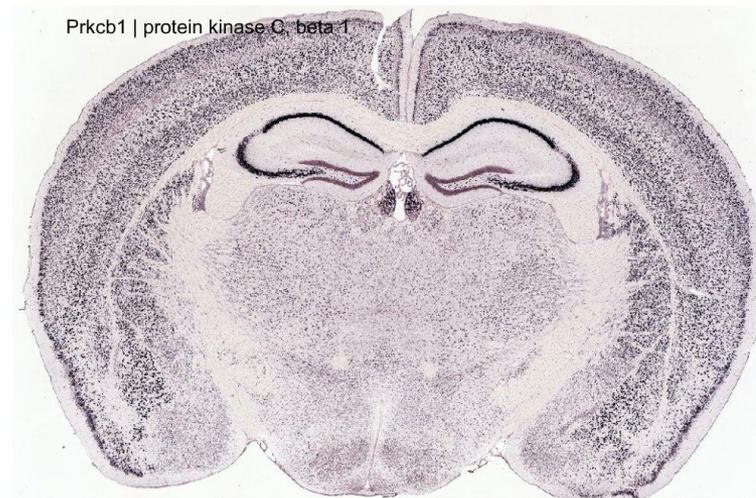
- Proteínas glicosiladas de adhesión celular.
- Crecimiento axonal.
- Guía axonal.
- Sinaptogénesis.
- Plasticidad neuronal.
- Familia Contactinas CNTNs 1-6.
- CNTN4 (3p26.3)
 - 3 p (-) → RM + TEA + Dismorfia.
 - Deleciones y duplicaciones de CNTN4 → TEA.
- Deleciones CNTN3 (3p12.3) → TEA.



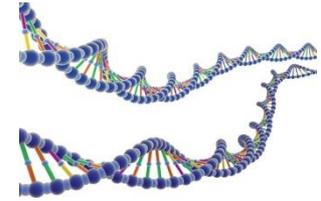
Genes Candidatos-7



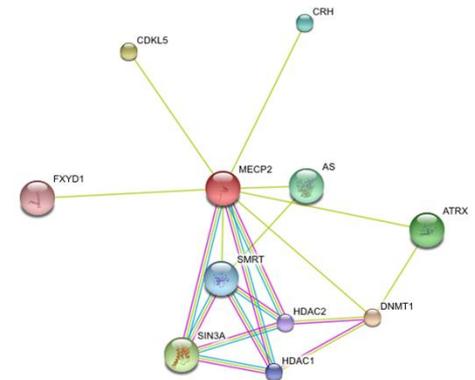
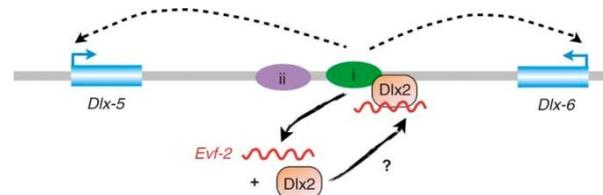
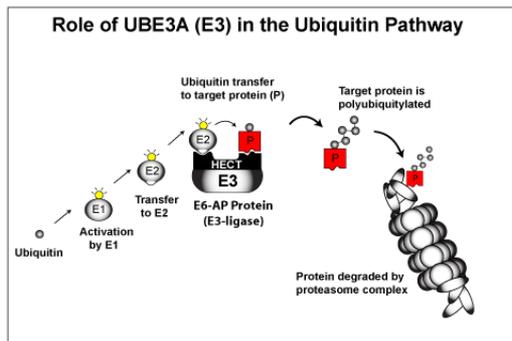
- **Genes reguladores de Apoptosis celular:**
- **AGTR2:** angiotensin II receptor type 2, en Xq22
 - **PRKCB1:** protein-kinase C-beta 1, en 16p11.2



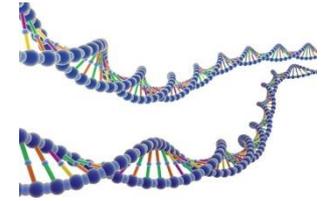
Genes Candidatos-8



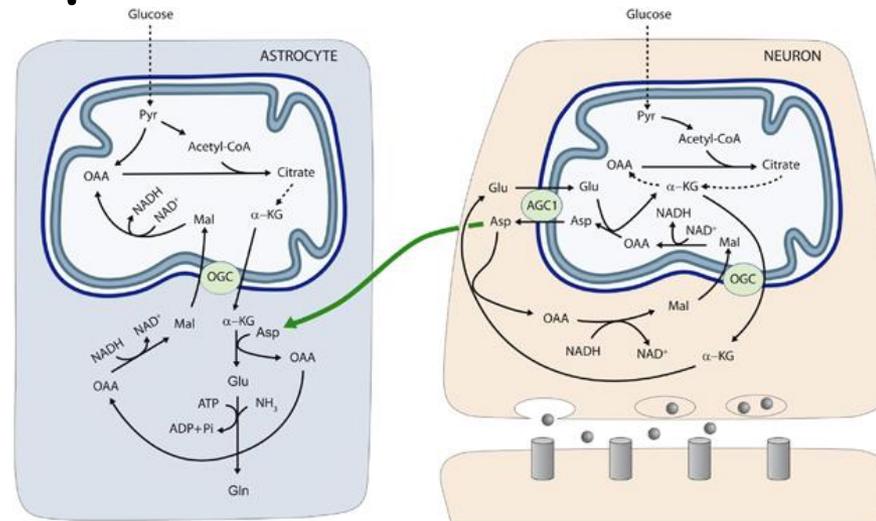
- **Genes reguladores de Degradación Proteica:**
- **UBE3A:** ubiquitin-protein ligase E3A, en 15q11
 - **HERC2:** Hect domain and RCC1-like-regulator chromosome condensation 1- domain 2, en 15q13
 - **DLX5:** distal-less homeobox 5, en 7q22
 - **CDKL5:** cyclin-dependent kinase 5, en Xp22



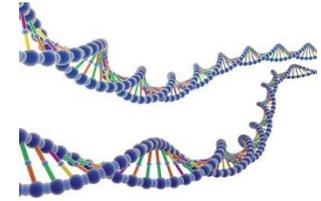
Genes Candidatos-9



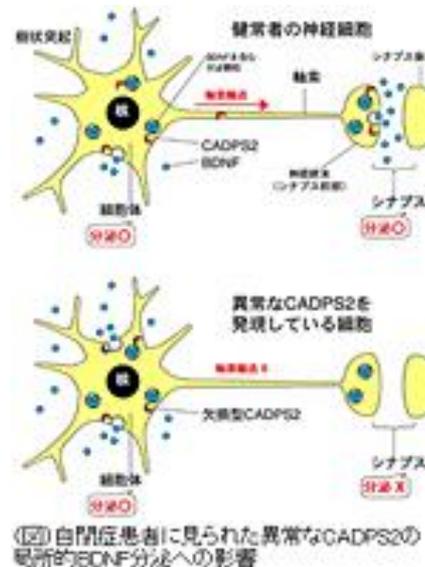
- **Genes reguladores de Función Mitocondrial:**
- **IMMPL2:** inner mitochondrial membrane peptidase 2-like, en 7q31
 - **AGC1:** aspartate-glutamate-carrier-1 o **SLC25A12:** Calcium-binding mitochondrial carrier protein Aralar1, en 2q31



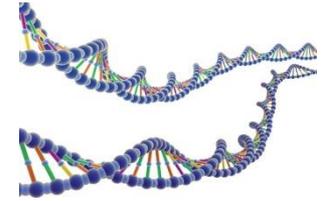
Genes Candidatos-10



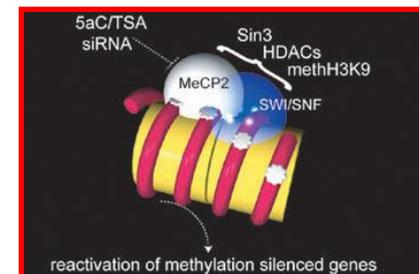
- Genes reguladores de Factores Neurotróficos:
- **CADPS2**: calcium-dependent activator protein for secretion 2, en 7q31.32



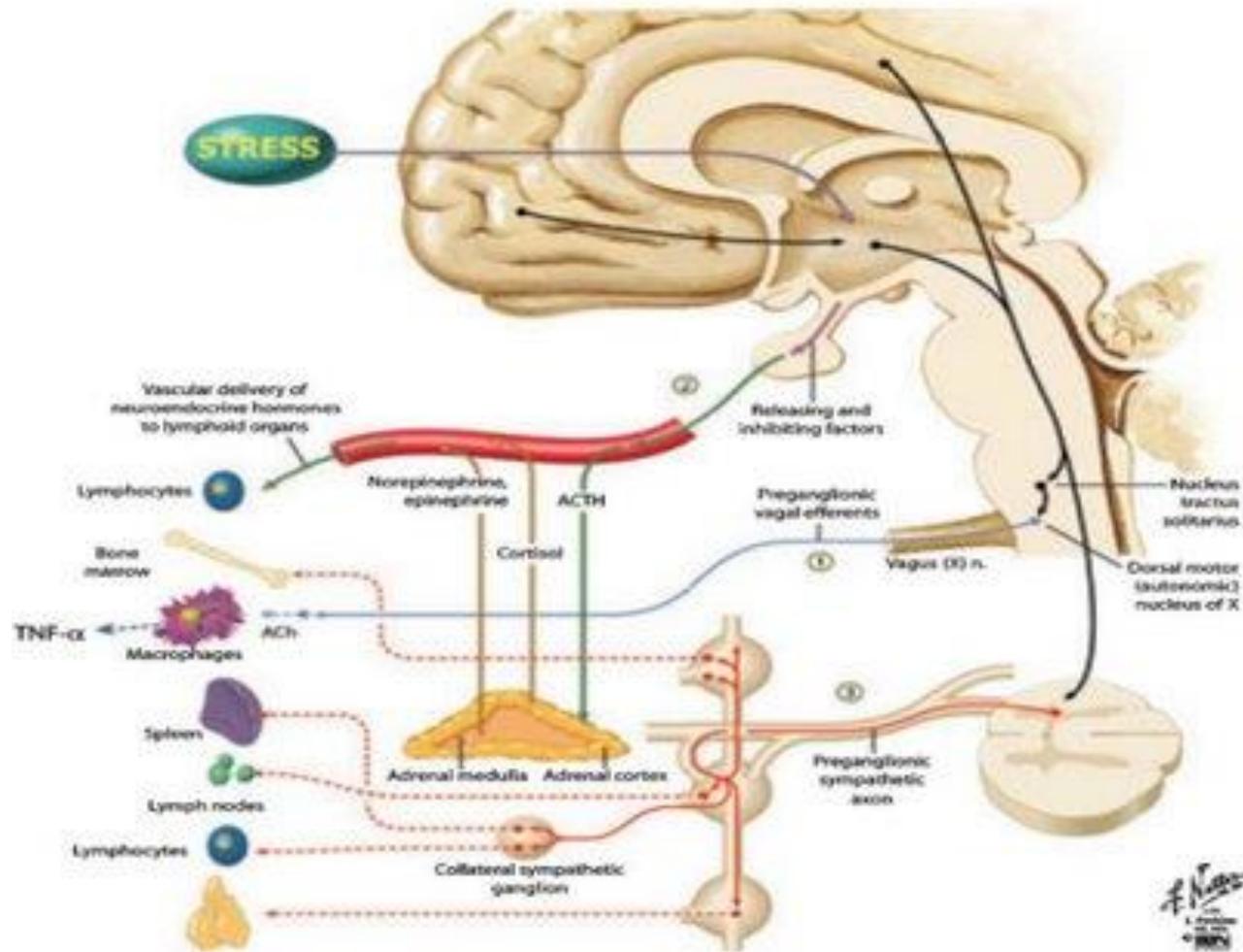
Genes Candidatos-11



- **Genes reguladores de Factores de Transcripción Celular Nuclear:**
 - **RNF8:** E3 ubiquitin-protein ligase, en 6p21.3
 - **MEFC2:** myocyte-specific enhancer factor 2C, en 5q14.3
 - **DIA1:** deleted in autism-1 o c3orf58, en 3q24
 - **MECP2:** methyl CpG binding protein 2, en Xq28
 - **FOXP2:** forkhead box protein P2, en la región 7q31
 - **WNT2:** wingless-type MMTV integration site type 2, en 7q31
 - **TCAG-4133353:** en 7q31



Bases Ambientales

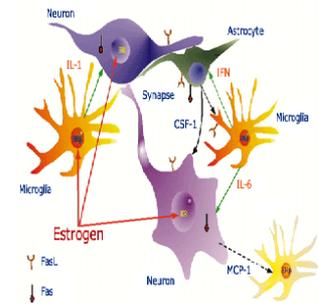


Factores Postnatales



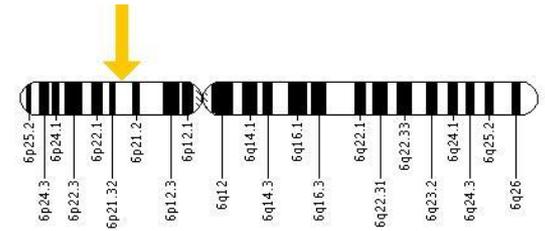
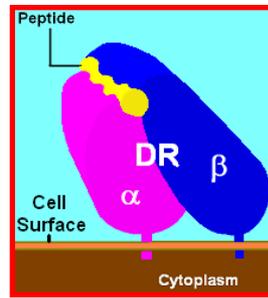
- **Factores endocrinológicos:** panhipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, pubertad precoz.
- **Factores inmunológicos:** autoinmunidad, alteraciones del complemento.
- **Factores nutricionales y digestivos:** enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Factores tóxicos:** plomo, hierro, mercurio, bismuto, aluminio, arsénico.

Bases Ambientales Neuroinmunidad



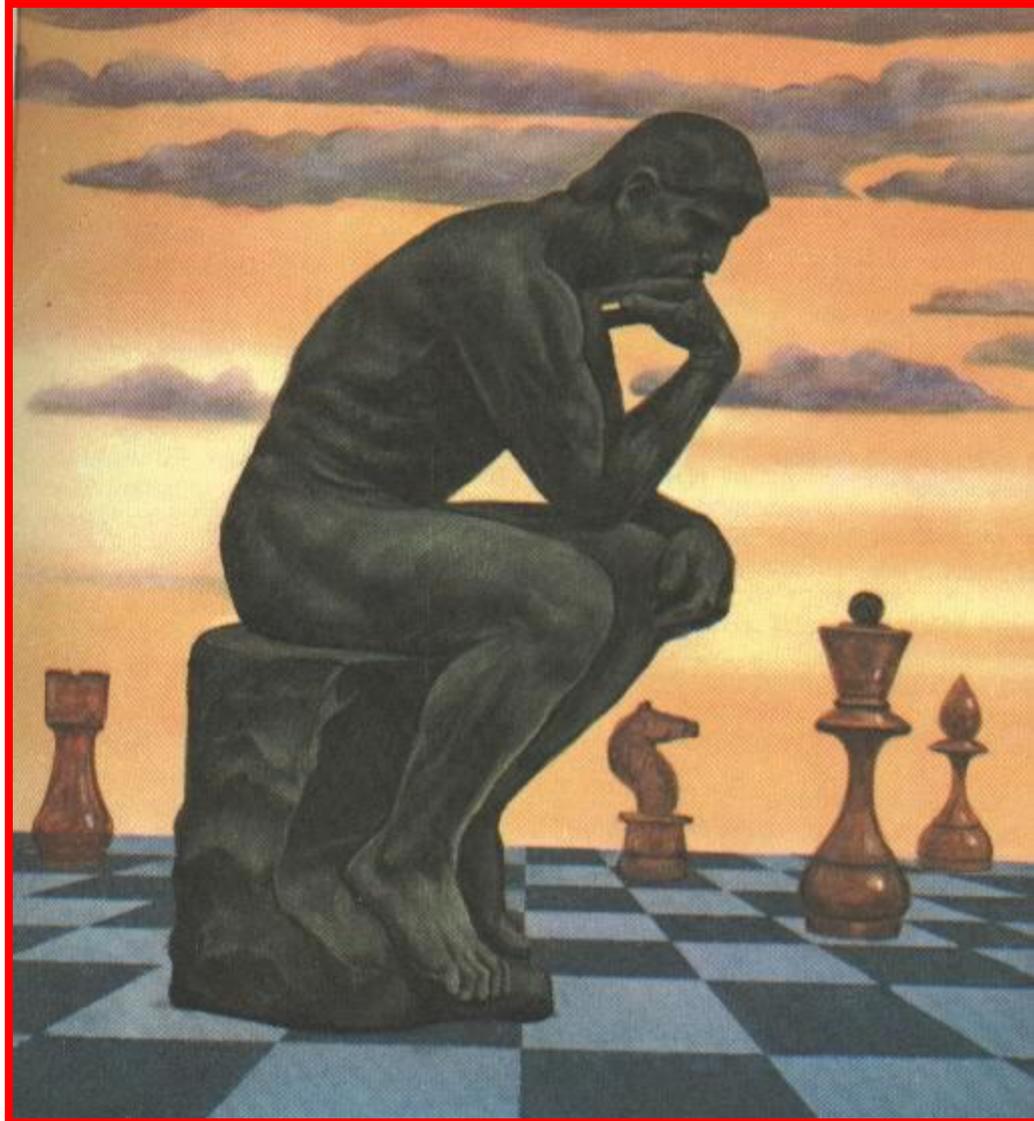
- Entre los datos que sugieren la importancia del componente inmune, se describen:
 - Alta tasa de antecedentes familiares de patología alérgica y autoinmune entre los progenitores de niños con TGD-TEA.
 - Alto porcentaje de patología autoinmune sistémica en niños con TGD-TEA → celiacía, EEI, tiroides, anti-PHO...
 - Alteración de la respuesta de neurotransmisores mediada por citoquinas en TGD-TEA.
 - Evidencia de infiltrados inflamatorios perivasculares cerebrales en autistas.
 - Alteración de la respuesta de citoquinas en el SNC en niños con TGD, y anomalías en la función de la microglía y los macrófagos en el SNC de los autistas.

HLA-DRB1



- Asociación entre Autismo y Disfunción Inmunológica.
- Asociación entre *Human Lymphocyte Antigen* (HLA)-A2, B44, DRβ104 (DR4), C4B, y el haplotipo B44-SC30-DR4 con el autismo en niños de países de Europa y Estados Unidos.
- Importante relación entre HLA-DRB1 y Autismo.
- Diferencia evidente de la frecuencia del patrón del alelo DRB1 entre niños autistas y controles sanos (P=0.047).

¿Qué sacamos en claro de todo esto?



EPILEPSIA

CORE DEL TGD-TEA

EEG

ALTERACIÓN DEL CIRCUITO DE PROCESADO DE INFORMACIÓN

RMf

ALTERACIÓN DE LA CITOARQUITECTURA FUNCIONAL

**PET
SPECT**

RM

ALTERACIÓN DE LA CITOARQUITECTURA ANATÓMICA

RMv

**SERT
OXY**

ALTERACIÓN DE LA NEUROQUÍMICA Y DE LOS RECEPTORES

**GLUT
GABA**

SRM

ALTERACIÓN DE LA RELACIÓN ENTRE NEURONA Y GLÍA

**METBO
OXID**

ALTERACIÓN DE LA SINAPTOGÉNESIS

GENES **AMBIENTE**

INM



Gracias

XXXVI
REUNION ANUAL
SENEP 2012

SANTANDER

31 de Mayo al
2 de Junio 2012



Os esperamos en Santander-SENEP-2012