

 **Hospital Universitario Ramón y Cajal**



Abordaje Multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (XVII)

Organizado por:

 **IR y CIS**

 **B-C**



Servicio de Pediatría. B. García Cuartero. Jefa de Servicio

3 de Noviembre de 2023

Aspectos etiopatogénicos en los TEA

G. Lorenzo Sanz

Unidad de Neurodesarrollo. Neurología Infantil.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá

TEA. Historia

DSM I y DSM II (1950 y 1968): Autismo síntoma de Esquizofrenia

DSM III (1980): Autismo infantil

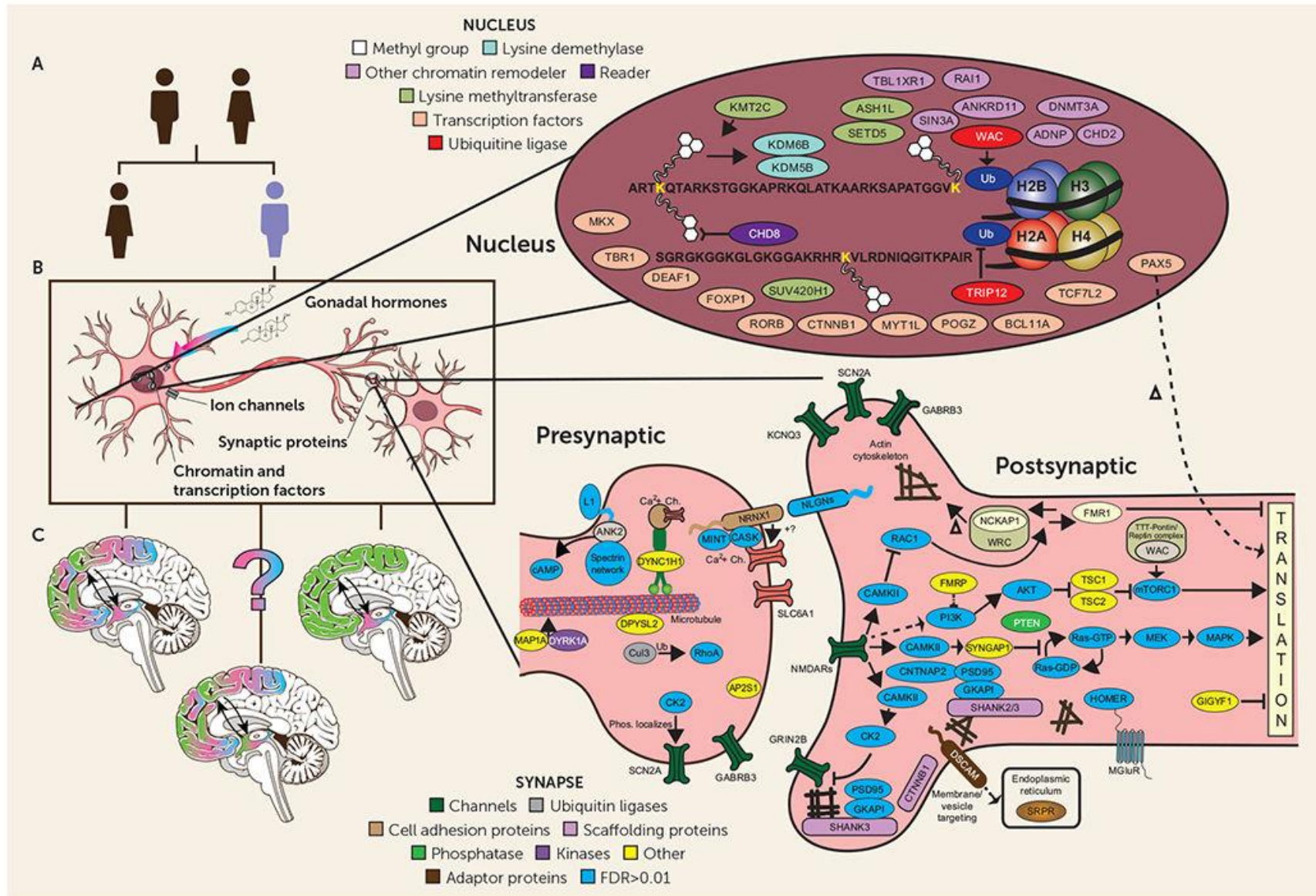
DSM III-R (1987): Trastorno autista

DSM IV-TR (2000): Trastorno generalizado del desarrollo

- Trastorno autista
- Trastorno de Asperger
- TGD no especificado
- Trastorno de Rett

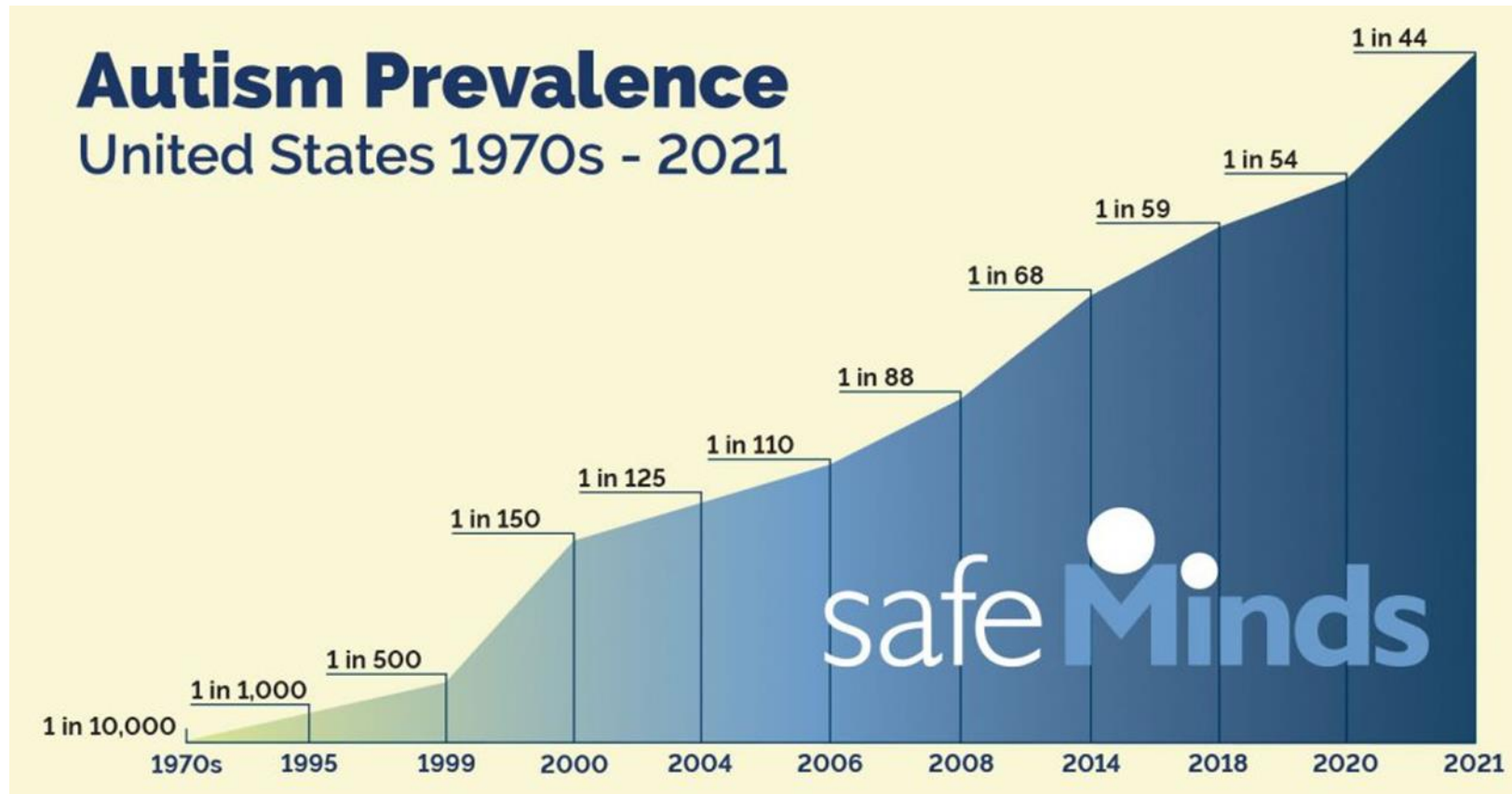
DSM V (2013): **TRASTORNO DEL ESPECTRO DEL AUTISMO (TEA)**

TEA. Concepto neurobiológico



TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO (biológico - base genética)

TEA. Prevalencia



MARCH 2023

1 in 36

CHILDREN HAS AUTISM,
NOW ESTIMATED BY THE CDC

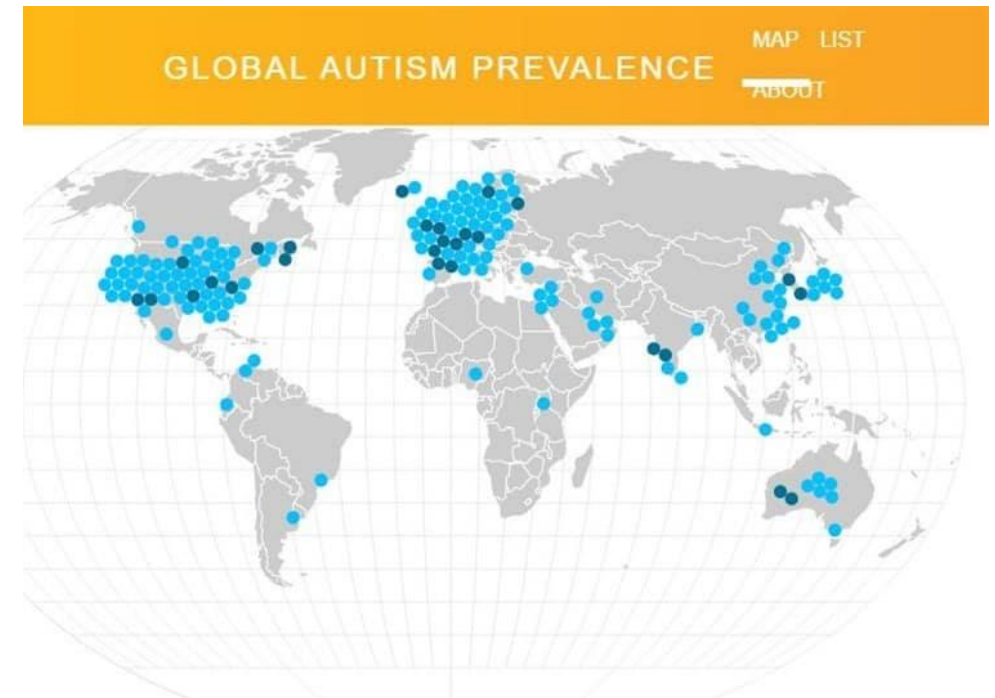
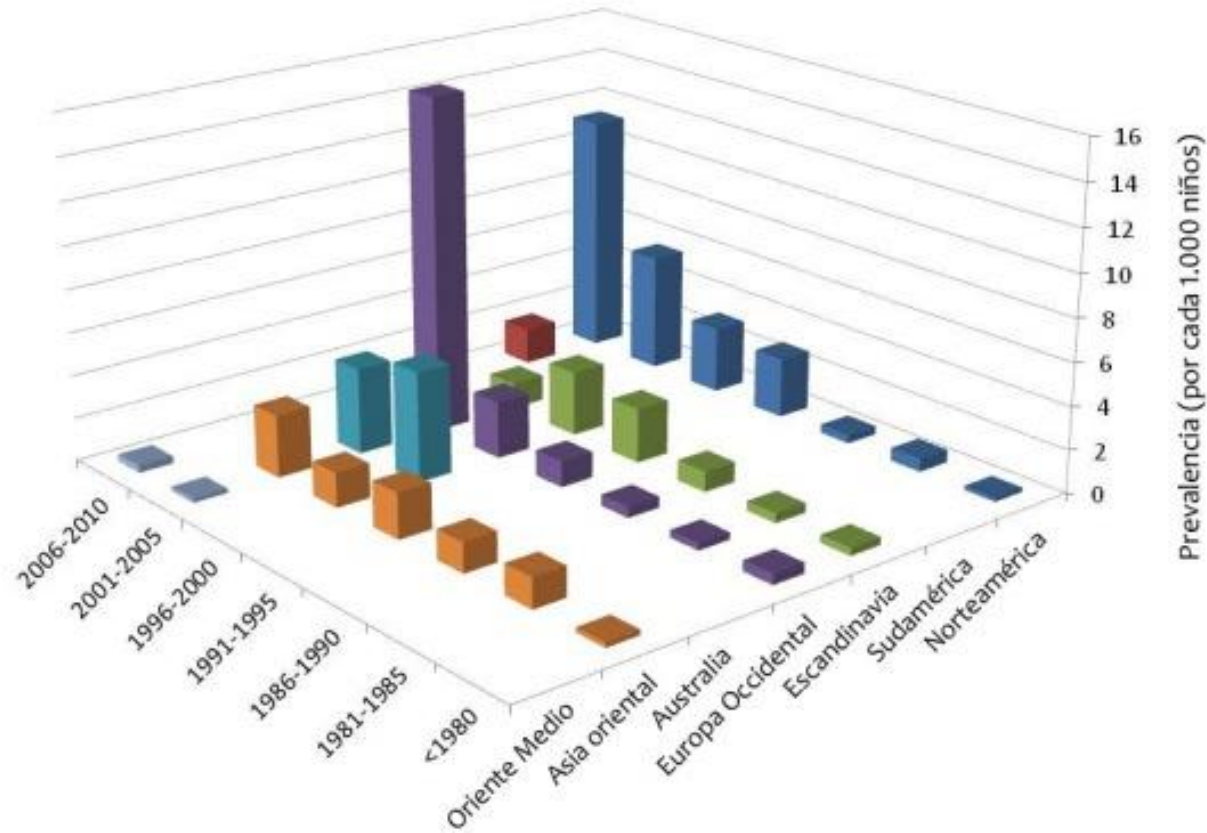
#LATESTNEWS #UCLACART

Autism is diagnosed in boys  

4x more often
than in girls

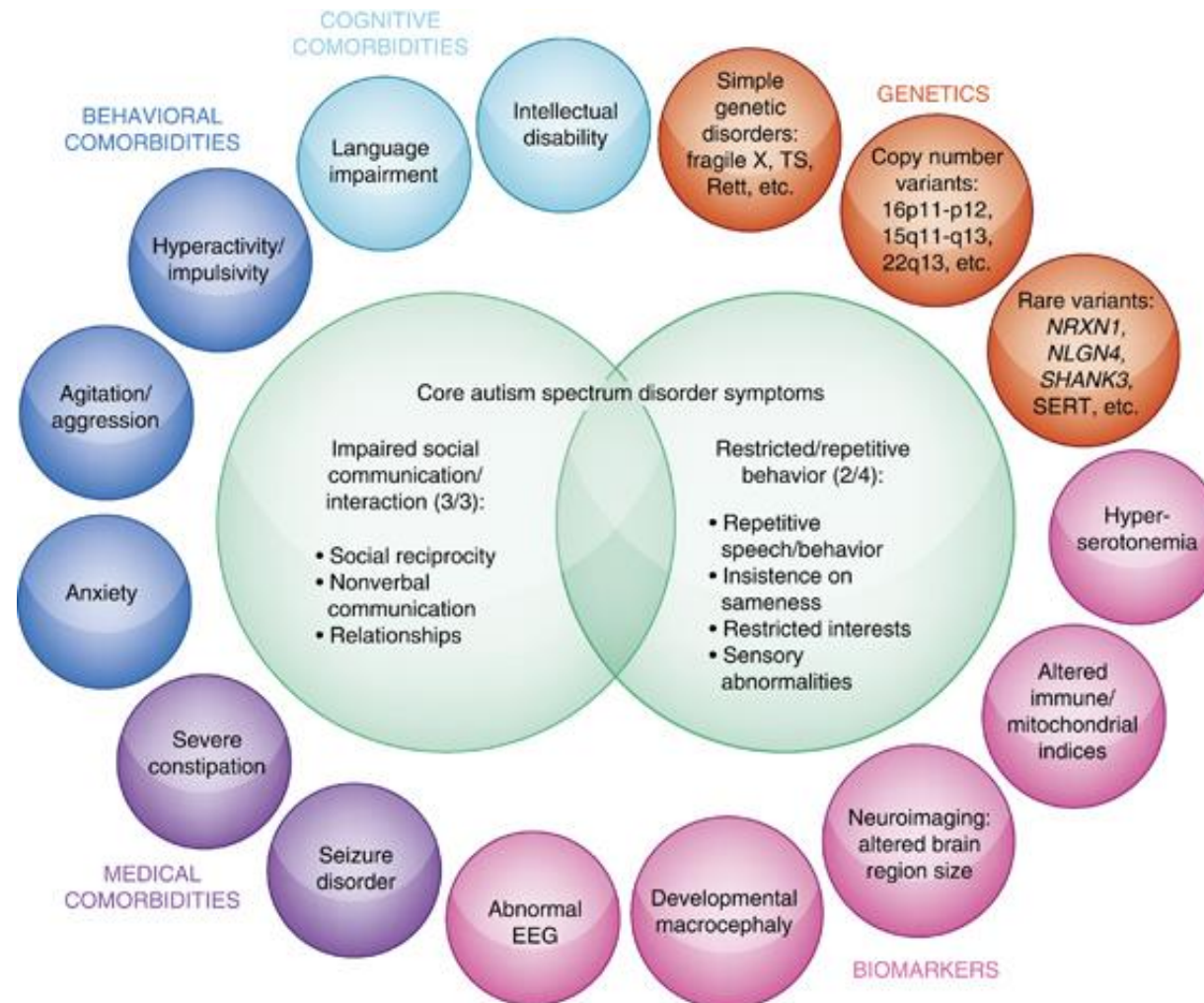
TEA. Prevalencia

Prevalencia estimada de autismo en el mundo



TEA. Comorbilidad

El trastorno del espectro autista (TEA) es un **trastorno del neurodesarrollo muy heterogéneo**, definido conductualmente y **con múltiples etiologías**.



TRASTORNOS del espectro autista

TEA. Etiología: genética

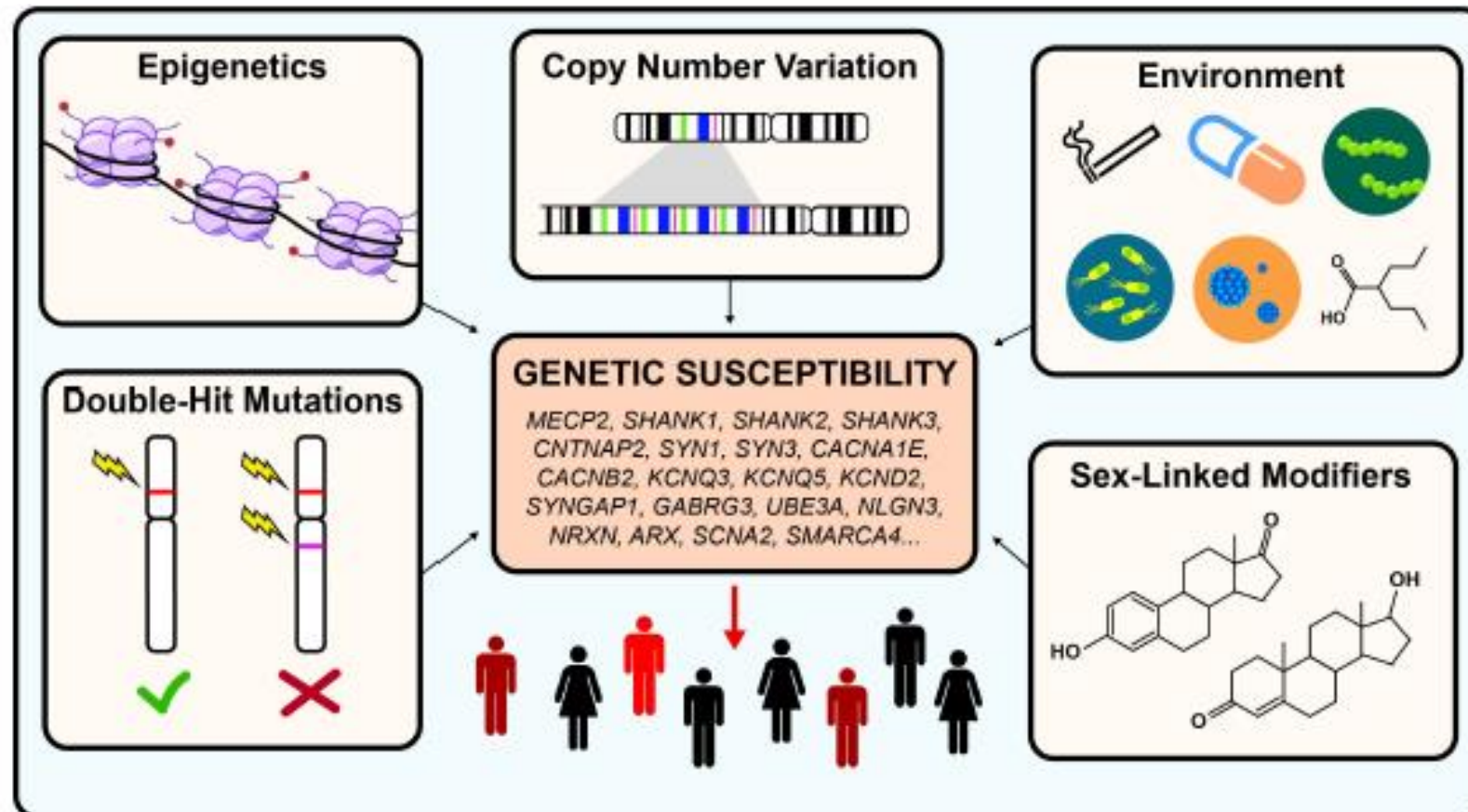


Heredabilidad 40 – 80%

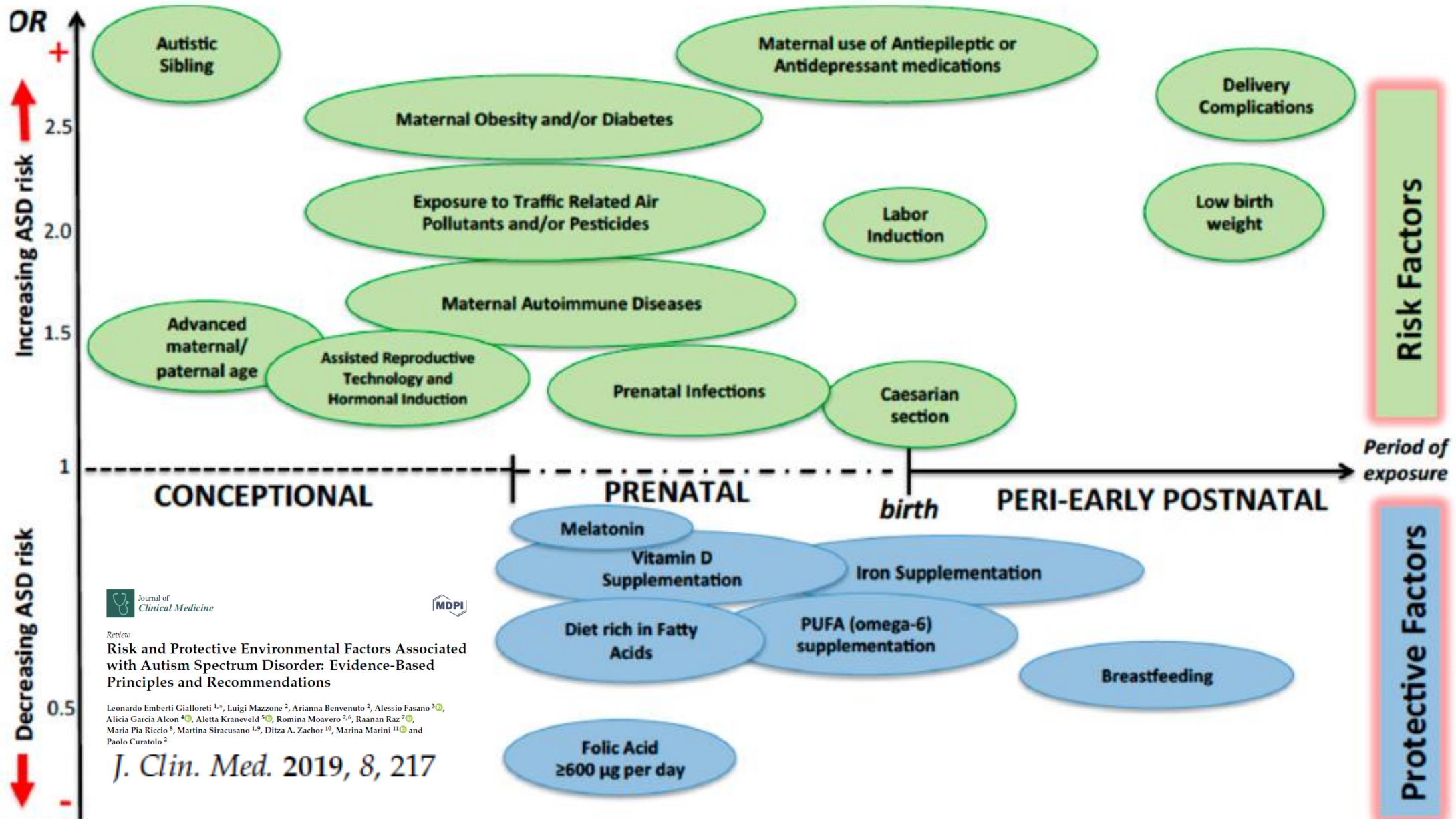
Genetic Causes and Modifiers of Autism Spectrum Disorder

Lauren Rylaarsdam and Alicia Gomez-Gamboá*

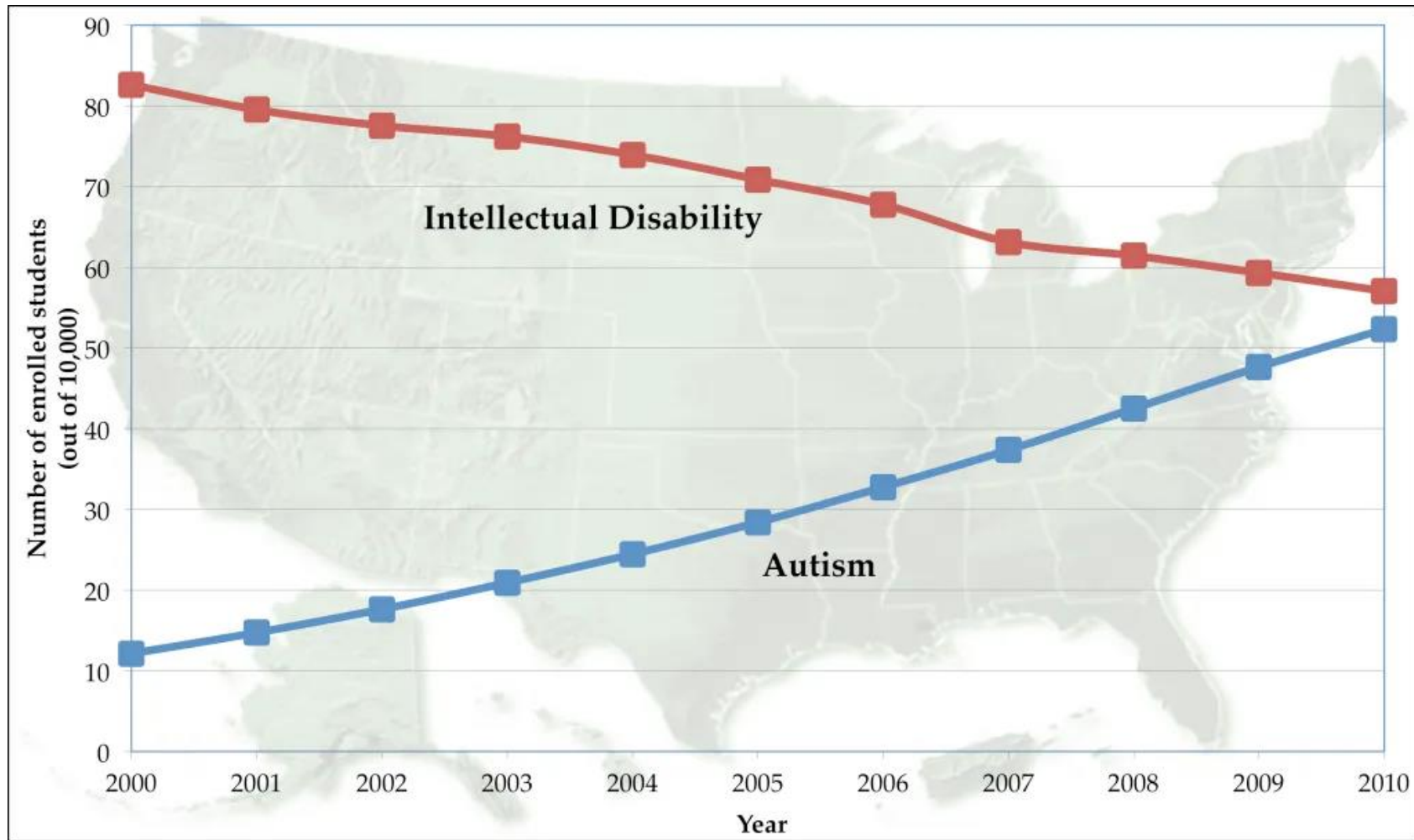
Department of Physiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, United States



TEA. Etiología: ambiente



TEA. Prevalencia



TEA. Etiología: genética

TEA sindrómico

- Adenylate succinase deficiency
- Angelman and Prader-Willi syndromes (AS–maternal or PWS–paternal 15q11-q13 deletions)
- Apert syndrome
- 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion (Burnside-Butler) syndrome
- CHARGE syndrome
- Chromosome 15 duplications (maternal origin)
- Chromosome 16p11.2 deletions
- Cohen syndrome
- De Lange syndrome
- Down syndrome
- Duchenne muscular dystrophy
- Fragile X syndrome (FMR1 gene)
- Hypomelanosis of Ito
- Joubert syndrome
- Mitochondrial dysfunction
- Moebius sequence
- Myotonic dystrophy
- Neurofibromatosis
- Noonan syndrome
- Oculo-auriculo-vertebral spectrum
- Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion)
- PTEN gene associated disorders with extreme macrocephaly (Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome)
- Rett syndrome (MECP2 gene)
- Shprintzen/velo-cardio-facial/DiGeorge (22q11 deletion)
- Smith-Lemli-Opitz syndrome
- Smith-Magenis syndrome (17p11.2 deletion)
- Sotos syndrome
- Tuberous sclerosis
- Turner syndrome
- Untreated or poorly treated phenylketonuria (PKU)
- Williams syndrome

TEA. Etiología: genética

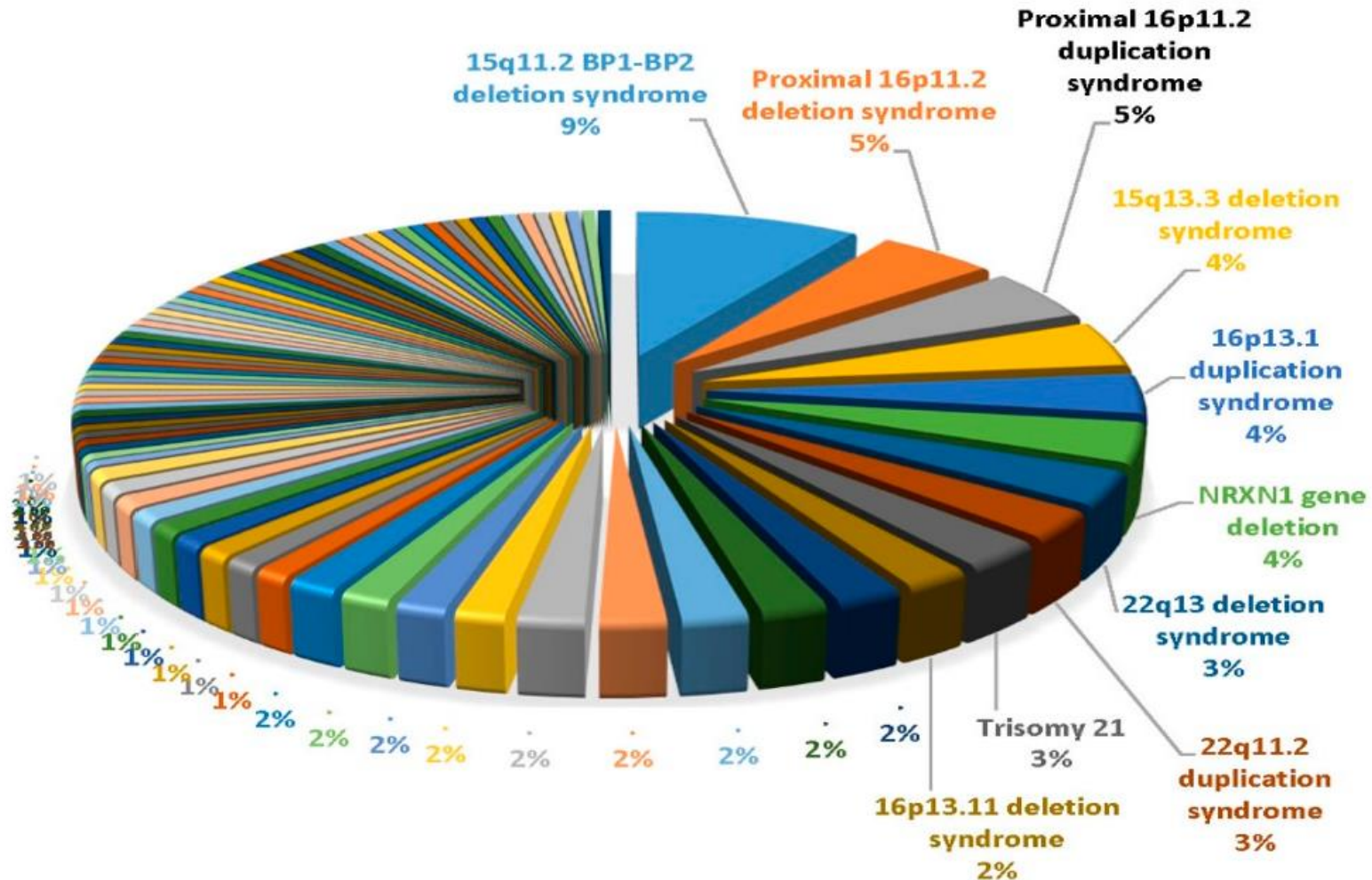


Gráfico que muestra los 10 principales de los 85 hallazgos genéticos de los datos resumidos por Ho et al. **(28%)** utilizando micromatrices cromosómicas de ultra alta resolución de más de **10 000 pacientes** consecutivos que se presentaron para pruebas genéticas con trastornos del neurodesarrollo de causa desconocida con **(discapacidades del desarrollo/intelectuales y/o TEA)**

TEA. Etiología: genética

Autismos que se 'curan'

Josep Artigas-Pallarés, Isabel Paula-Pérez

Introducción. La investigación sobre el autismo, basada principalmente en el modelo categórico del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, se ha centrado de forma preferente en la epidemiología, las manifestaciones clínicas, los mecanismos cognitivos y los determinantes biológicos y ambientales; sin embargo, se ha prestado escaso interés a las trayectorias evolutivas, las cuales son decisivas de cara al pronóstico a medio y largo plazo.

Objetivo. Revisar el curso evolutivo de niños diagnosticados de autismo que, aun conservando a medio o largo plazo rasgos conductuales acordes con el perfil inicial, alcanzan una adaptación social y laboral satisfactorias, y además dejan de cumplir los criterios que dieron lugar al diagnóstico inicial.

Desarrollo. Se ha revisado la bibliografía sobre el autismo centrada en el análisis de la evolución de las manifestaciones clínicas y de su repercusión desde las primeras edades hasta la edad adulta. Asimismo, se han tomado en consideración aspectos conceptuales sobre el autismo que facilitan la comprensión y el significado de los patrones evolutivos.

Conclusiones. Alrededor del 20% de los niños diagnosticados dejan de cumplir los criterios en los que se basó el diagnóstico y, además, alcanzan un ajuste social y laboral satisfactorio. Como factores favorecedores se identifica: inteligencia normal, buen nivel de lenguaje y baja incidencia de 'comorbilidades'; por el contrario, en las series notificadas no se señalan como factores determinantes las intervenciones terapéuticas precoces e intensivas. Por último, se menciona el concepto de neurodiversidad, donde la recuperación se centra en el desarrollo óptimo de las capacidades de cada individuo en un entorno facilitador.

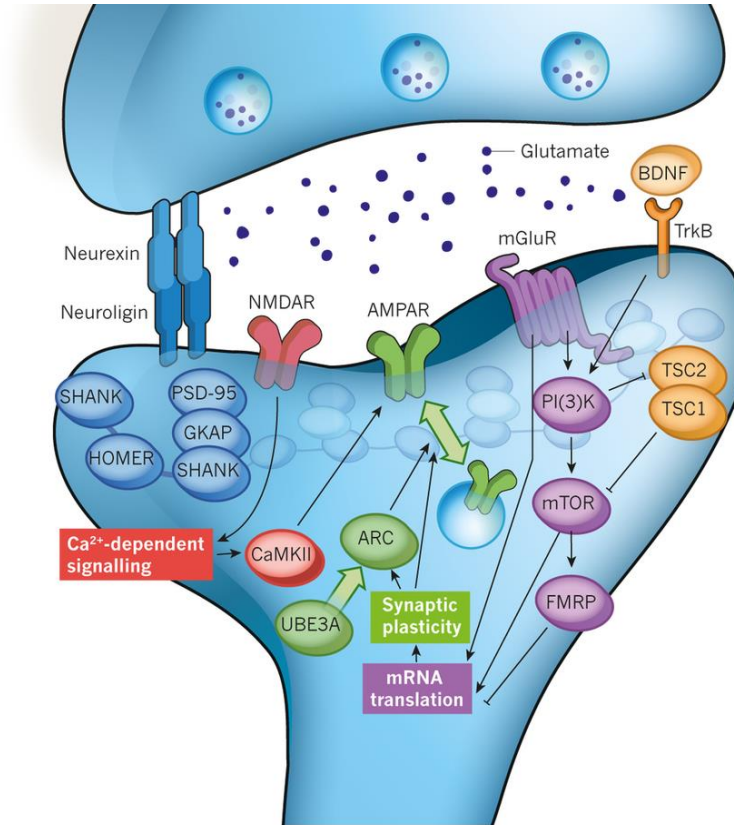
TEA resultado de una sinaptopatía

1) Trastornos en la regulación de la transcripción, translación local y control de calidad de proteínas

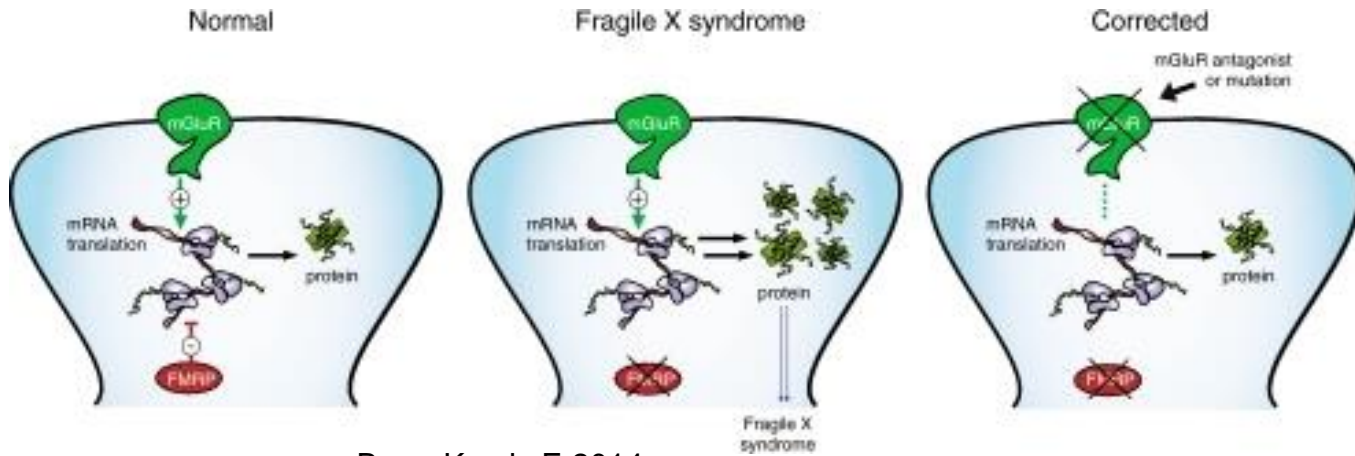
- S. X frágil
- Complejo Esclerosis Tuberosa
- S. de Angelman

2) Trastornos de proteínas sinápticas de andamiaje y receptores de canales

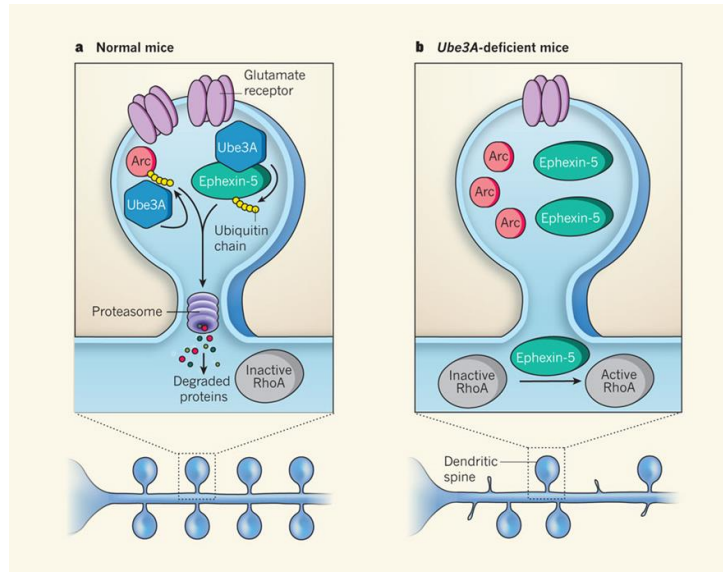
- S. Phelan McDermid



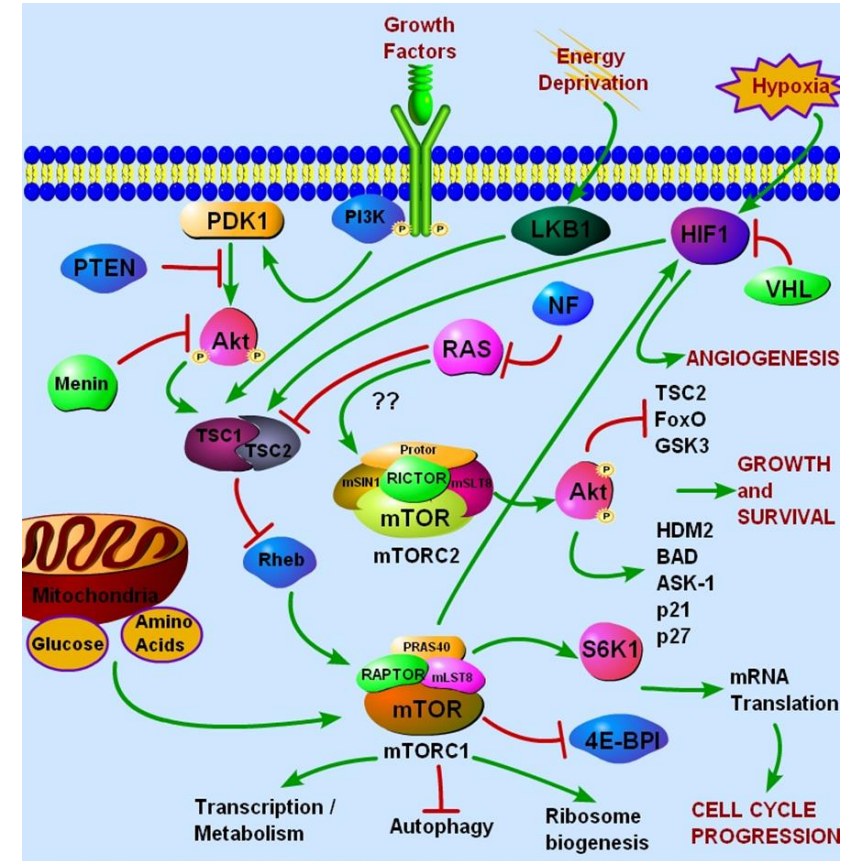
TEA resultado de una sinaptopatía



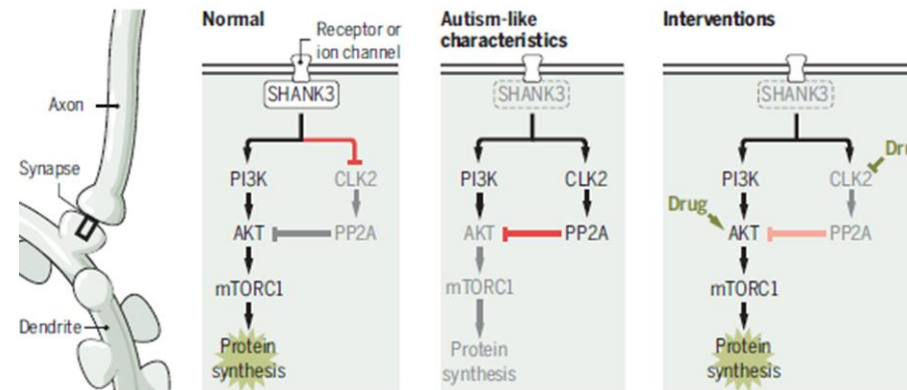
Berry-Kravis E 2014



Nature 468, 907–908 (16 December 2010)

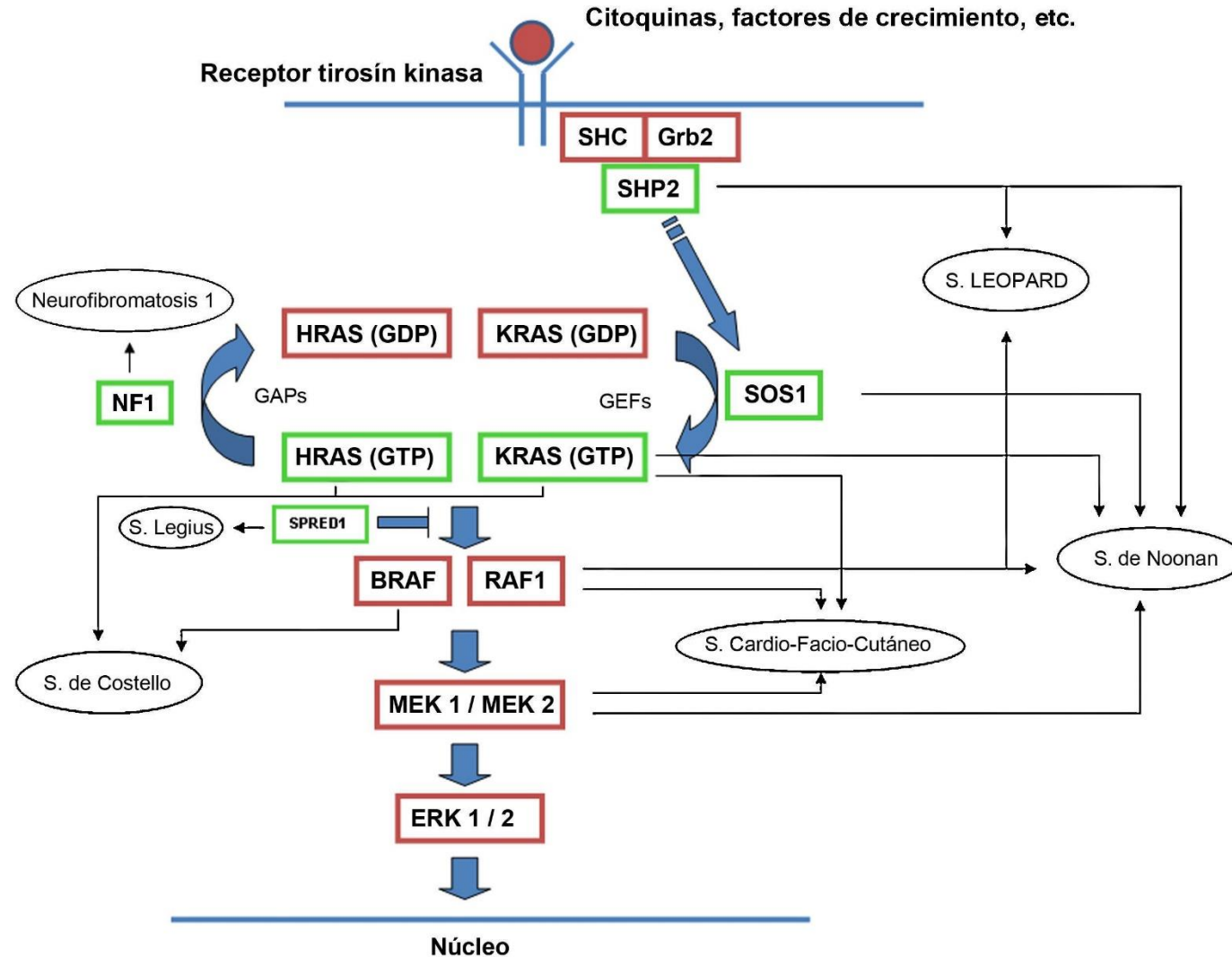


Jeste SS, et al, J Child Neurol 2008



J. Peter H. Burbach Science 2016

TEA resultado de una sinaptopatía

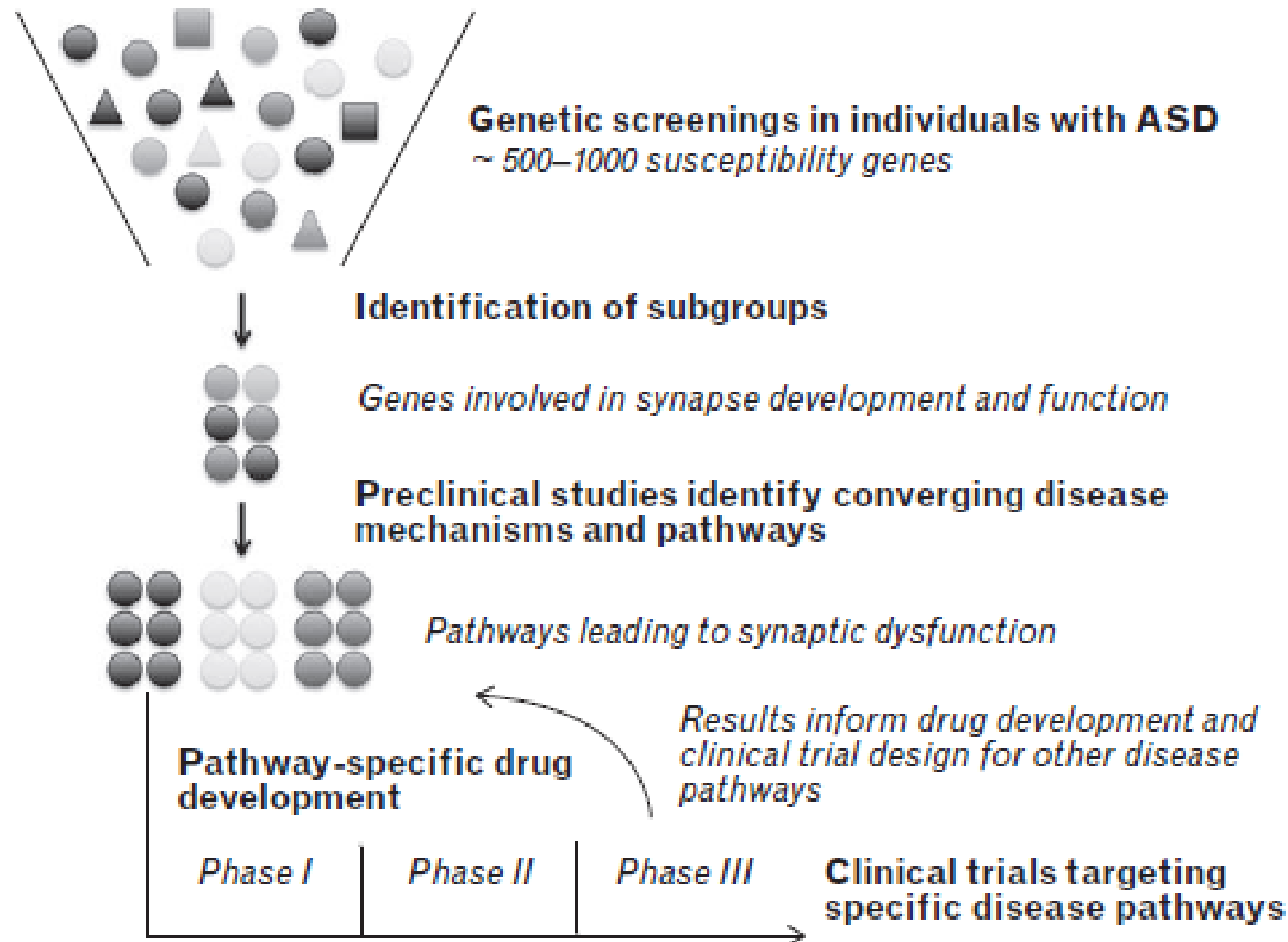


TEA resultado de una sinaptopatía



El **síndrome de Phelan-McDermid** es un desorden del neurodesarrollo, (deleción 22q13.3) que genera la **pérdida de la función del gen SHANK3**. Se caracteriza por hipotonía neonatal severa, retardo global del desarrollo, **retraso severo o ausencia de lenguaje** y **dismorfias menores**

TEA. Perspectivas terapéuticas



TEA y sinaptopatía. Perspectivas terapéuticas

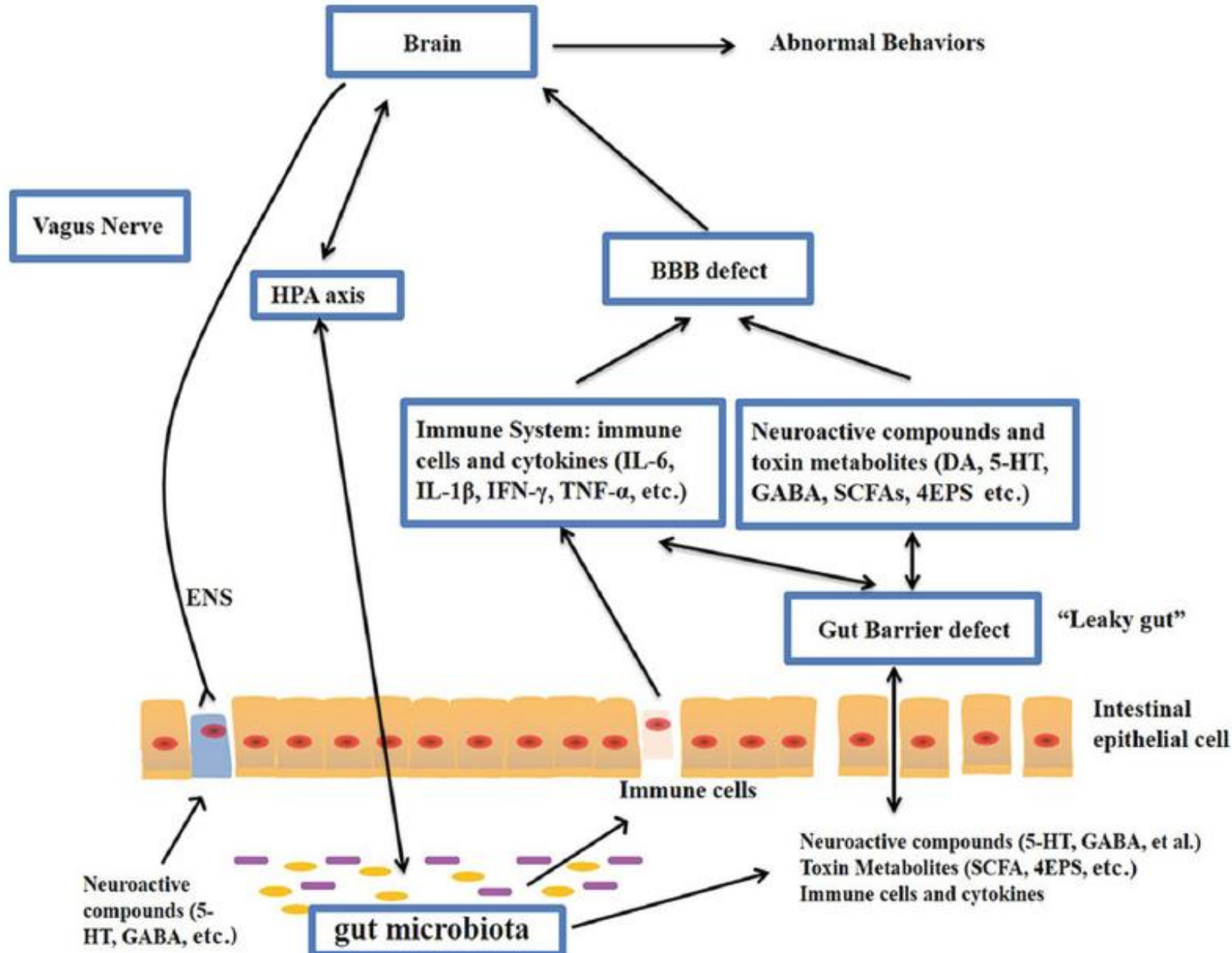
Modelos de ratones TEA (sindrómico y no sindrómico)

Modelos humanos de TEA (sindrómico) *in vitro* (neuronas de células madre)

Permite investigar diferentes mutaciones y alternativas terapéuticas

Syndrome	Key gene	Modeled mutation	Cell model	Brain region or cell type	Cell maturity	Cellular phenotype(s)	Suggested mechanism	Rescue or treatment
ASD ⁹⁸	<i>CHD8</i>	<i>CHD8</i> loss of function (shRNA)	iPSC	Not defined	NPC	Dysregulated expression of genes related to neuronal development (RNA-seq)	CHD8 regulates different sets of genes associated with ASD by direct and indirect mechanisms	NA
PMDS ¹⁰²	<i>SHANK3</i>	22q11.3	iPSC	Forebrain neurons	3 weeks, synapses, electrical activity (APs, sEPSC, sIPSCs)	↓ neuron production, = resting membrane potential, capacitance and APs, ↑ input resistance, ↓ amplitude and frequency of sEPSCs, ↓ AMPA and NMDA EPSC amplitude, = IPSC amplitude and frequency, ↓ AMPA and NMDA receptors. (WB), ↓ currents from focal AMPA or NMDA application, but not GABA, ↓ excitatory synapse density, ↓ <i>SHANK3</i> expression	Reduced <i>SHANK3</i> expression leads to excitatory synapse dysfunction. IGF1 promotes synapse maturation	<i>SHANK3</i> expression: sEPSC amplitude and frequency, evoked AMPA (all cells) and AMPA + NMDA (partial) EPSC; IGF1: excitatory synapse density, sEPSC amplitude and frequency, evoked EPSC amplitude (AMPA or NMDA), focal AMPA application (partial), focal NMDA application (full), input resistance
Rett ¹⁰⁰	<i>MECP2</i>	T158M, Q244X, R306C, 1155del32; <i>MECP2</i> -specific shRNA, <i>MECP2</i> expression	iPSC	Not defined	NPC–8 weeks, synapses, dendritic spines, electrical activity (APs, sEPSCs, sIPSCs)	= cell death, = GABAergic neuron number, = cell cycle progression, ↓ soma size, ↓ dendritic spine density, ↓ synapse number, ↓ activity (Ca ²⁺ imaging), ↓ sEPSC and sIPSC frequency and amplitude	Dysregulation in <i>MeCP2</i> expression	<i>MECP2</i> expression: synapse number. IGF1: synapse number. Gentamycin: <i>MeCP2</i> levels and synapse number
Timothy ⁹⁹	<i>CACNA1C</i>	1216G->A	iPSC	Cortical neurons (lower 85% /upper 15%)	NPC–45 d, electrical activity (APs)	= NPC proliferation, = neuron generation, = NPC migration, = AP amplitude or threshold, = resting membrane potential, input resistance or capacitance, wider AP at midpoint, ↑ depolarization-induced Ca ²⁺ rise, ↓ in lower-layer neurons, ↑ in upper-layer neurons, altered callosal/subcortical projection neuron production, ↑ in TH ⁺ neurons and catecholamine secretion	Decreased <i>CACNA1C</i> inactivation leads to Ca ²⁺ signaling dysregulation, dysregulated gene expression and increased catecholamine synthesis in a subpopulation of cortical neurons	Roscovitine: proportion of TH ⁺ neurons
Non-syndromic ¹⁰³	Unknown	NA	iPSC 3D organoid	Dorsal forebrain neurons	Rosette–50 d, synapses, electrical activity (APs, sEPSCs)	= neuron generation, = AP threshold; upregulation of neural cell fate, axon guidance, synaptic and GABAergic genes, downregulation of non-neuronal genes, ↓ cell cycle length, ↑ MAP2 density, ↑ inhibitory synapse density, ↑ GABAergic progenitor and neuron production	Altered cell fate leading to increased production of GABAergic progenitors and neurons caused by <i>FOXP1</i> upregulation	<i>FOXP1</i> -specific shRNA: <i>DLX1</i> , <i>DLX2</i> and <i>GAD1</i> expression, GABAergic progenitor and neuron production

TEA resultado de una disbiosis intestinal



Li Q, Han Y, Dy ABC and Hagerman RJ (2017) The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 11:120. doi: 10.3389/fncel.2017.00120

Mangiola F et al
World J Gastroenterol 2016

Dinan & Cryan
Gastroenterol Clin N Am 2017

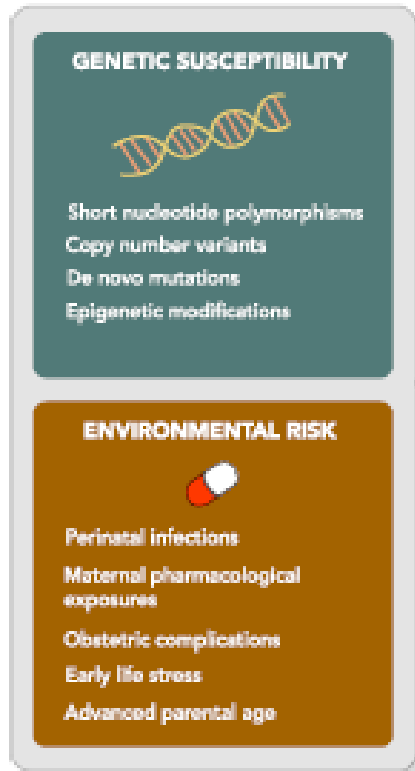
Strati et al.
Microbiome 2017

H. E. Vuong and E. Y. Hsiao
Biological Psychiatry 2017

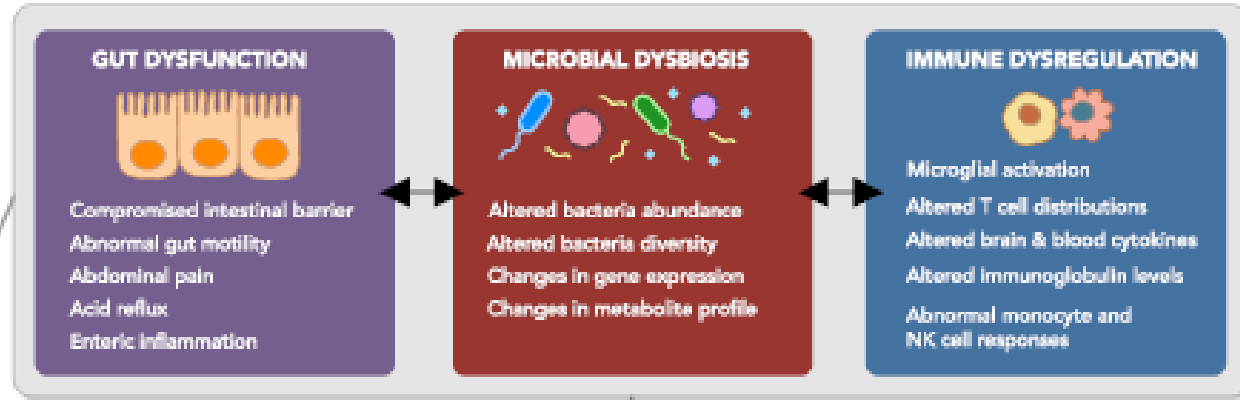
5-HT, serotonin; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; SCFAs, short-chain fatty acids; BBB, blood-brain barrier; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; ENS, enteric nervous system; GABA, γ -aminobutyric acid; DA, dopamine.

TEA y microbiota.

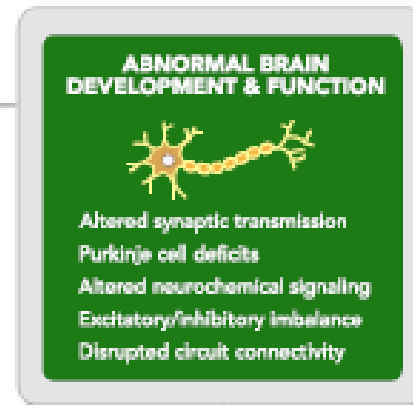
ASD ETIOLOGICAL FACTORS



ASD CO-MORBIDITIES



ASD NEUROPATHOLOGIES



ASD BEHAVIORAL ABNORMALITIES

TEA y microbiota. Perspectivas terapéuticas



Review

Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota

Antonella Fattorusso, Lorenza Di Genova, Giovanni Battista Dell'Isola, Elisabetta Mencaroni and Susanna Esposito *

Pediatric Clinic, Department of Surgical and Biomedical Sciences, Università degli Studi di Perugia, 06132 Perugia, Italy; antonella.fattorusso@libero.it (A.F.); lory.digenova@gmail.com (L.D.G.);

Nutrients 2019, 11, 521

Nutrients 2019, 11, 521

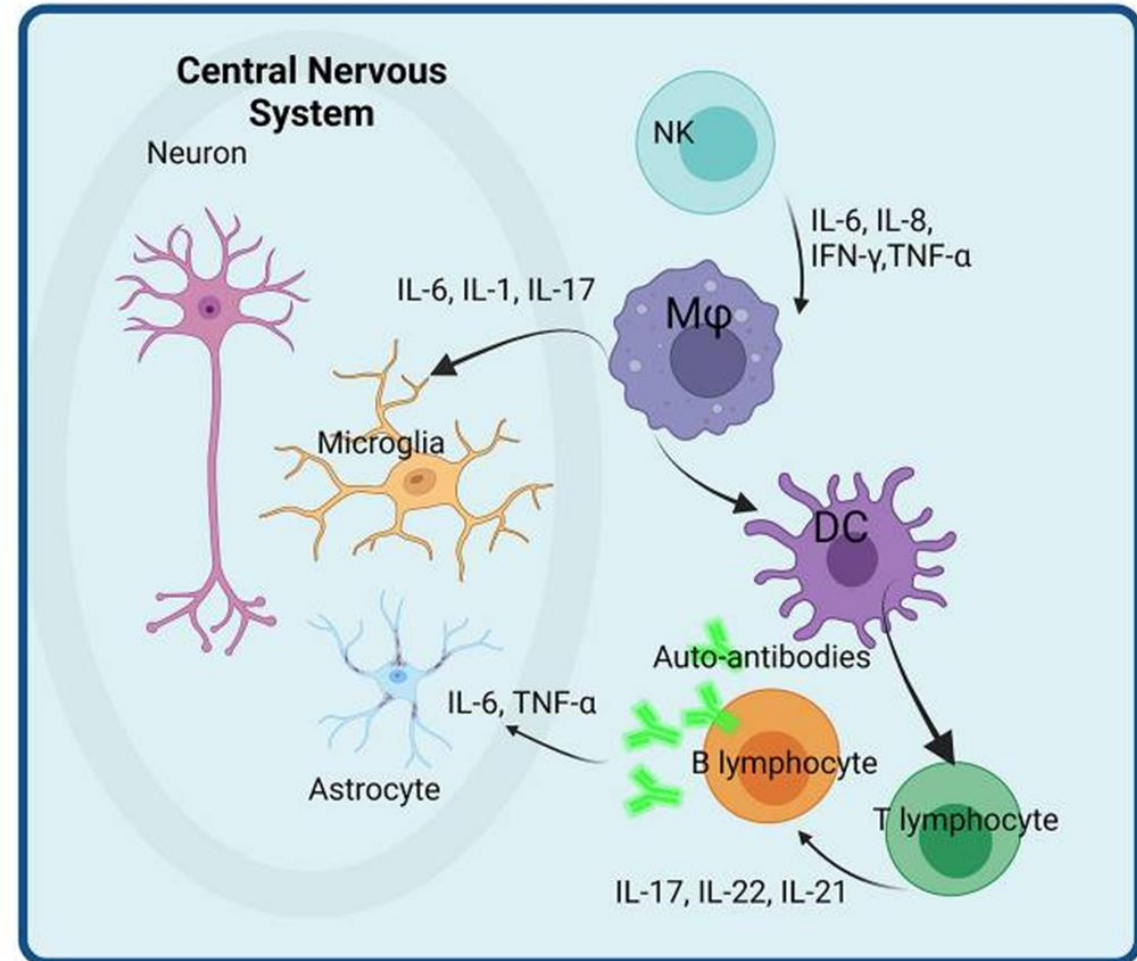
Table 1. Main clinical trials performed on the effects of probiotics on children with autism spectrum disorder (ASD).

Authors	Study design	Treatment	Effects
Parracho et al. [183]	Randomized, double-blind, placebo controlled study on children with ASD from 3–16 years old	<i>L. plantarum</i> WCFS1 vs. placebo for 3 weeks	Improvement of disruptive antisocial behaviours, anxiety and communication problems in probiotic arm
Kaluzna-Czaplinska et al. [184]	Cohort study of children with ASD from 4–10 years old	<i>L. acidophilus</i> strain Rosell-11 for 2 months	Improvement in their ability to concentrate and fulfil orders, with no impact on behavioural responses to other people's emotions or eye contact
Partty et al. [185]	Randomized trial, placebo controlled study on infants followed for 13 years	<i>L. rhamnosus</i> GG vs. placebo for the first 6 months of life	At the age of 13 years, 6 out of 35 (17.1%) children in the placebo group were diagnosed with ASD or attention-deficit/hyperactivity disorder, but none in the probiotic group were
Tomova et al. [59]	Real-time PCR on faecal samples of 10 children with autism before and after probiotic administration	A mixture of <i>Lactobacilli</i> , <i>Bifidobacteria</i> and <i>Streptococci</i> given 3 times a day for 4 months	Normalization of Bacteroides/Firmicutes ratio and <i>Desulfovibrio</i> spp. abundance. No clinical assessments were performed.
Blades M. [186]	Case report of a 6-year-old child with ASD	Probiotic administration for two months	Improvements in school records and attitude towards food reversed after probiotics discontinuation
Grossi et al. [187]	Case report	A mixture of <i>Bifidobacteria</i> , <i>Lactobacilli</i> and <i>Streptococci</i> given daily for 4 weeks	Reduction of neurobehavioural and gastrointestinal symptoms
West et al. [188]	Cohort study of 33 children with ASD	Delpro [®] (<i>Lactocillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus delbruecki</i> , <i>Bifidobacteria longum</i> , <i>Bifidobacteria bifidum</i>) and Del-Immune V [®] (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> V lysate), for 21 days	Decrease in ATEC (Autism Treatment evaluation checklist) score in 88% of children
Shaaban et al. [189]	Cohort study of 30 children with ASD from 5 to 9 years old	<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> and <i>Bifidobacteria longum</i> for 3 months	Improvements in gastrointestinal problems and decrease in ATEC score
Santocchi et al. [140]	Randomized, placebo controlled trial of a group of 100 children with ASD. They were classified as belonging to the GI group or the non-GI group, blind randomized 1:1 to regular diet with probiotic or with placebo for 6 months.	<i>Vivomixx</i> [®] , a probiotic mixture containing one strain of <i>Streptococcus thermophilus</i> , three strains of <i>Bifidobacterium</i> , and four strains of <i>Lactobacillus</i>	The study is still ongoing. All participants will be assessed at baseline, after three months and after 6 months in order to evaluate gastrointestinal and neurobehavioural changes.

TEA y disregulación inmunológica materna

Se piensa que la **disregulación del sistema inmunitario materno** es un factor de riesgo destacado para el desarrollo TEA en el niño.

- la actividad alterada de **citoquinas/quimioquinas**
- la presencia de **autoanticuerpos en las madres** frente a las proteínas del cerebro fetal en desarrollo



TEA y disregulación inmunológica materna

Am J Psychiatry . 1982 Nov;139(11):1462-5. doi: 10.1176/ajp.139.11.1462.

Abnormal immune response to brain tissue antigen in the syndrome of autism

A Weizman, R Weizman, G A Szekely, H Wijssenbeek, E Livni

PMID: 6182806 DOI: 10.1176/ajp.139.11.1462

Abstract

Cell-mediated immune response to human myelin basic protein was studied by the macrophage migration inhibition factor test in 17 autistic patients and a control group of 11 patients suffering from other mental diseases included in the differential diagnosis of the syndrome of autism. Of the 17 autistic patients, 13 demonstrated **inhibition of macrophage migration**, whereas none of the nonautistic patients showed such a response. **The results indicate the existence of a cell-mediated immune response to brain tissue in the syndrome of autism.**

TEA y disregulación inmunológica materna

Las **citoquinas en el cerebro** (igual que a nivel periférico) actúan en la **señalización del desarrollo y la diferenciación celular**, regulando los tipos y el número de células neuronales y no neuronales

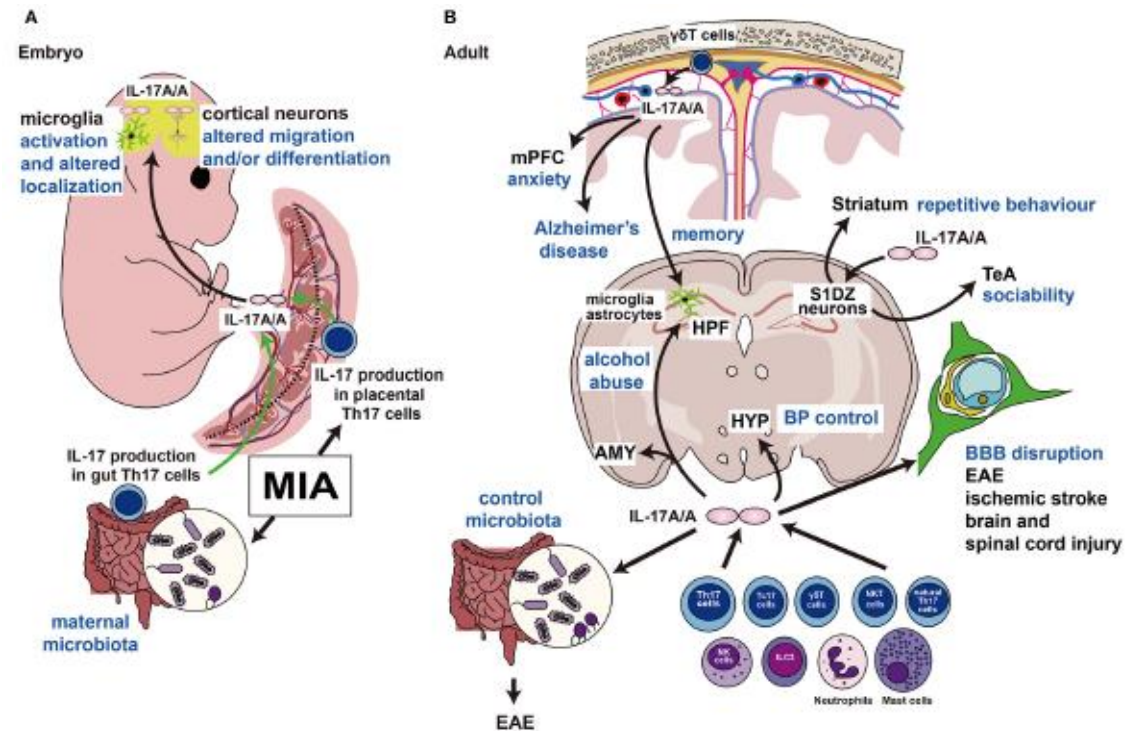
Las citoquinas/quimioquinas podrían servir como **biomarcadores del riesgo** de desarrollo neurológico anormal.

Los cambios en la homeostasis materna de citocinas/quimiocinas se correlacionan con el desarrollo de TEA **incluso en ausencia de infección materno/fetal**.

Estas citoquinas y quimioquinas maternas **pueden afectar directamente al feto, y también pueden estimular la producción placentaria de citocinas proinflamatorias en el feto**

Diferentes de estudios han demostrado **niveles alterados de citoquinas en muestras de sangre y LA de madres y RN** que están fuertemente asociados con TEA,

TEA y disregulación inmunológica materna



Front. Psychiatry 13:836181.
doi: 10.3389/fpsy.2022.836181

Se piensa que es más probable que una **combinación de citoquinas/quimioquinas** contribuya a la neuropatología asociada con los TEA, más que una citoquina o quimioquina específica

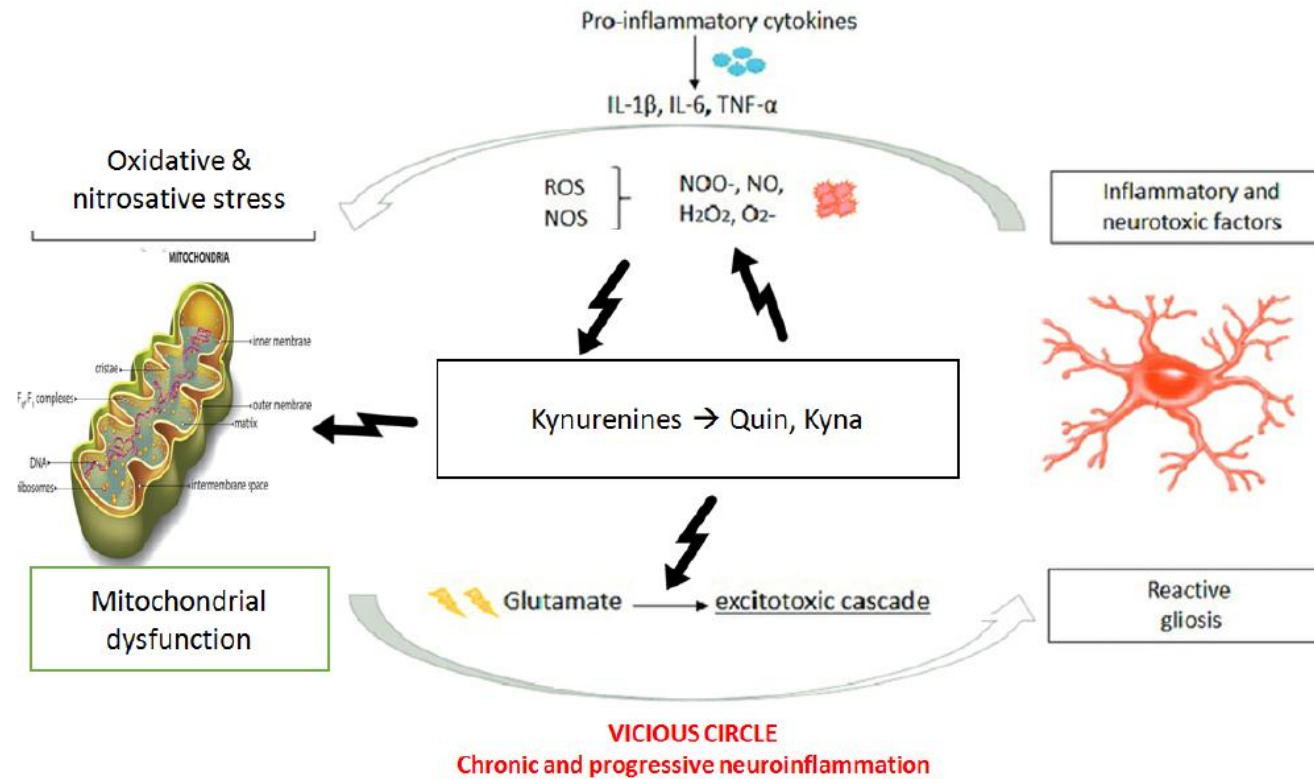
TEA y disregulación inmunológica materna

Citoquinas/quimioquinas maternas implicadas en el desarrollo del TEA

Citocinas/quimiocinas	Fuente de muestra
IL-1, IL-4, IL-5, IL-8, IL-7A, IFN- γ	Suero materno recolectado a mitad de la gestación
IL-4, IL-10 MCP-1 TNF- α , TNF- β	Líquido amniótico

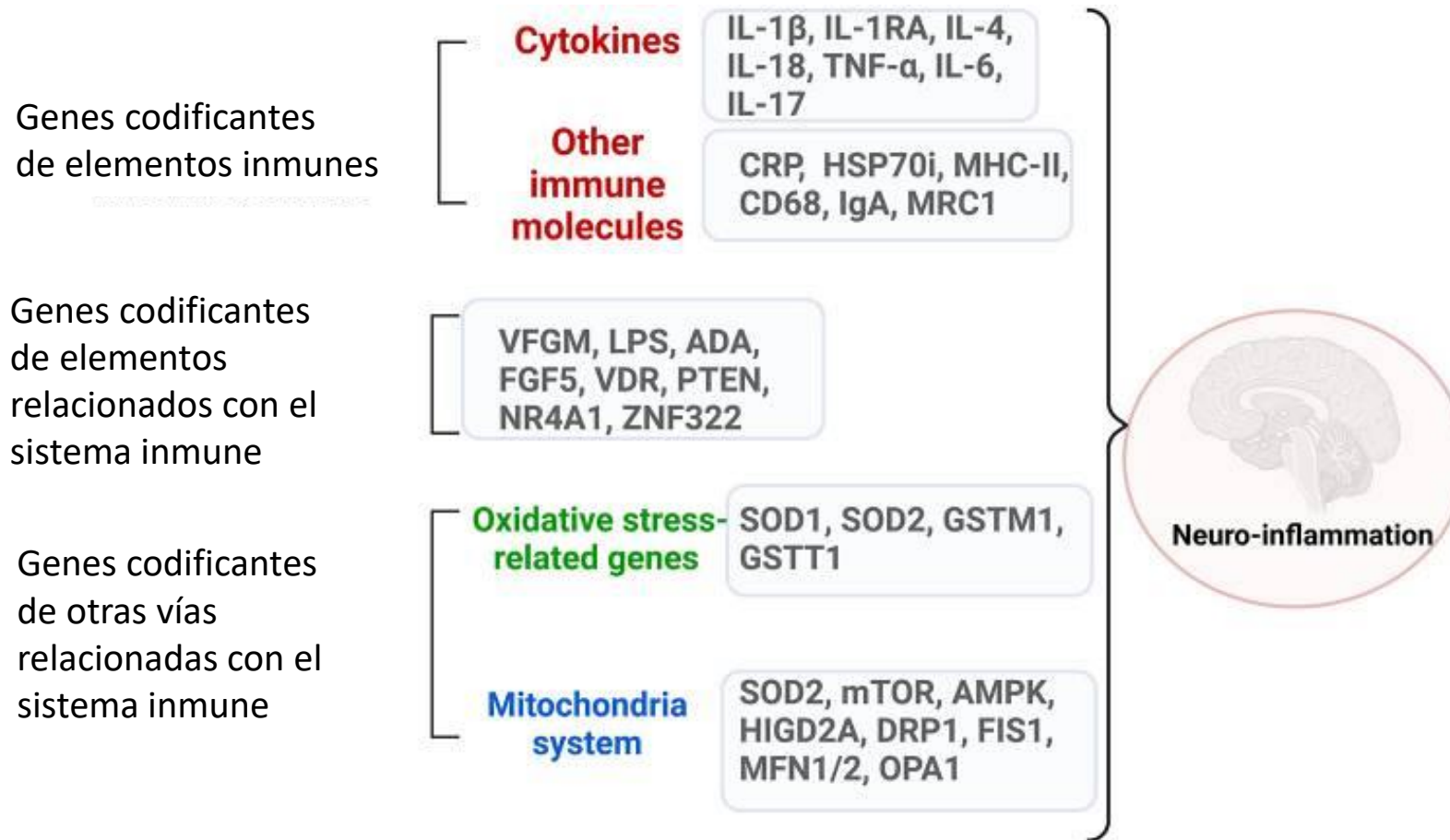
TEA y disregulación inmunológica materna

Mecanismo patogénico de las citocinas/quimiocinas implicadas en el desarrollo del TEA



TEA y disregulación inmunológica materna

Influencia genética en la homeostasis materna de citocinas/quimiocinas implicadas en el desarrollo del TEA



TEA y disregulación inmunológica materna

TEA relacionado con autoanticuerpos maternos (MAR)

- Además de los Ac IgG inmunoprotectores específicos para patógenos externos, los **autoAc IgG maternos que reaccionan a las proteínas del feto** ("autoproteínas") **también pueden atravesar la placenta.**
- Los Ac normalmente no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) para acceder al cerebro, pero **la BHE durante el desarrollo cerebral temprano es permisiva**, y permite que **los Ac maternos accedan al cerebro fetal en desarrollo**
- Por lo tanto, los Ac maternos frente a las proteínas del cerebro fetal tienen el **potencial de ejercer efectos significativos en el cerebro fetal y alterar el desarrollo neurológico**

TEA y disregulación inmunológica materna

TEA relacionado con autoanticuerpos maternos (MAR)

- Se cree que este mecanismo de patogenia podría conducir a un **subfenotipo de TEA** que se ha denominado **TEA relacionado con autoAc maternos [maternal autoantibody-related (MAR) ASD]**
- Varios estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre antecedentes maternos de **enfermedades autoinmunes y el riesgo posterior de tener un hijo con TEA**, (AR, LES, psoriasis y enfermedad celíaca)

TEA y disregulación inmunológica materna

Antígenos desencadenantes de MAR:

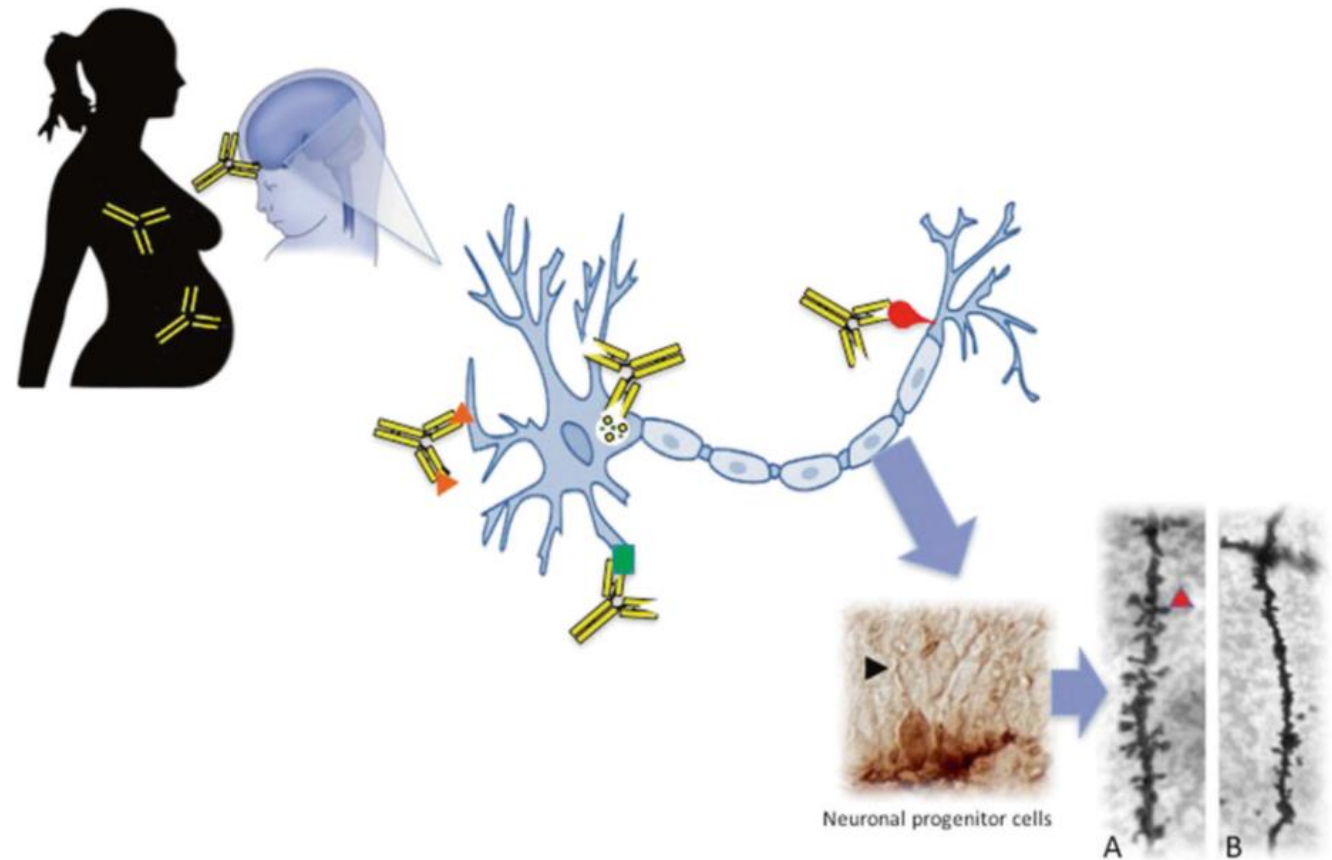
- A través de la secuenciación de péptidos, las proteínas diana correspondientes a las bandas de 37, 39 y 73 kDa se identificaron como: **lactato deshidrogenasa A y B (LDH-A, LDH-B)**, **guanina deaminasa (GDA)**, **fosfoproteína 1 inducida por estrés (STIP1)**, **proteínas mediadoras de respuesta a colapsina 1 y 2 (CRMP1, CRMP2)** y **proteína de unión Y 1 (YBX1)** [53].

Diana de proteína antigénica	papel en el desarrollo neurológico
LDH	Metabolismo, glucógeno astrocítico y metabolismo de la glucosa, y su acoplamiento a las funciones neuronales a través del lactato para la formación de la memoria a largo plazo [77 , 78]
STIP1	Neuritogénesis y supervivencia neuronal [79 - 82]
CRMP1	Migración celular, colapso del cono de crecimiento [54 , 55 , 83 , 84]
CRMP2	Crecimiento del axón, colapso del cono de crecimiento, patrón de dendrita basal [54 , 83]
YBX1	Regulación de la transcripción, formación del tubo neural, división celular [85]
GDA	Ramificación dendrítica [86 , 87]

TEA y disregulación inmunológica materna

Mecanismo propuesto de TEA relacionado con autoanticuerpos maternos (MAR).

- Los autoAc maternos reactivos (MAR) al cerebro cruzan la BHE durante la gestación pueden unirse intracelularmente a las células progenitoras neuronales en el cerebro fetal (punta de flecha negra) en el día embrionario 14.
- Al unirse a sus objetivos intracelulares, provocan efectos adversos para el desarrollo neurológico, como una disminución significativa en el número y densidad de espinas dendríticas en las neuronas de la corteza en desarrollo.



TEA y disregulación inmunológica materna

450 madres de niños con TEA y 342 madres de niños controles con desarrollo típico,

- Se observaron casos de **seroreactividad materna a una de las proteínas tanto en el grupo de niños con TEA como en el de controles**, lo que indica que la reactividad frente a cualquier antígeno individual no es suficiente para predecir el riesgo de TEA.
- En cambio, la **reactividad a una combinación de dos o más antígenos específicos** (patrones MAR ASD) aumenta el riesgo de que un niño desarrolle TEA: hasta el 20 % de los casos de ASD y <1 % de los controles; el patrón MAR ASD más relevante encontrado fue **LDHA+LDHB+CRMP1+STIP1** (23% TEA vs. 1% TD – desarrollo típico). Braunschweig D et al 2013
- Ramiz-Celis et al. 2021, demostraron que las **combinaciones de autoanticuerpos** compuestas por **CRMP1+CRMP2, CRMP1+GDA y NSE+STIP1** predijeron hasta el **20 % de los casos de TEA con un 100 % de precisión**, lo que sugiere un potencial significativo de estos patrones como **biomarcadores del riesgo de TEA.**

TEA y disregulación inmunológica materna

Factores de riesgo genéticos en TEA por MAR

- **Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) y Trastorno del Espectro Autista**
 - Las **proteínas MHC median en la respuesta inmunitaria** (innata y adquirida)
 - La proteína **MHC de clase I se expresa en la superficie de los axones y las dendritas** y regula:
 - el **crecimiento axonal y dendrítico.**
 - el **establecimiento inicial de conexiones en el SNC**
 - la **transmisión sináptica en neuronas hipocampales y corticales**
 - Los **haplotipos MHC-I específicos** y las **mutaciones en los genes MHC-I** se han implicado en los TEA

TEA y disregulación inmunológica materna

Otros factores de riesgo

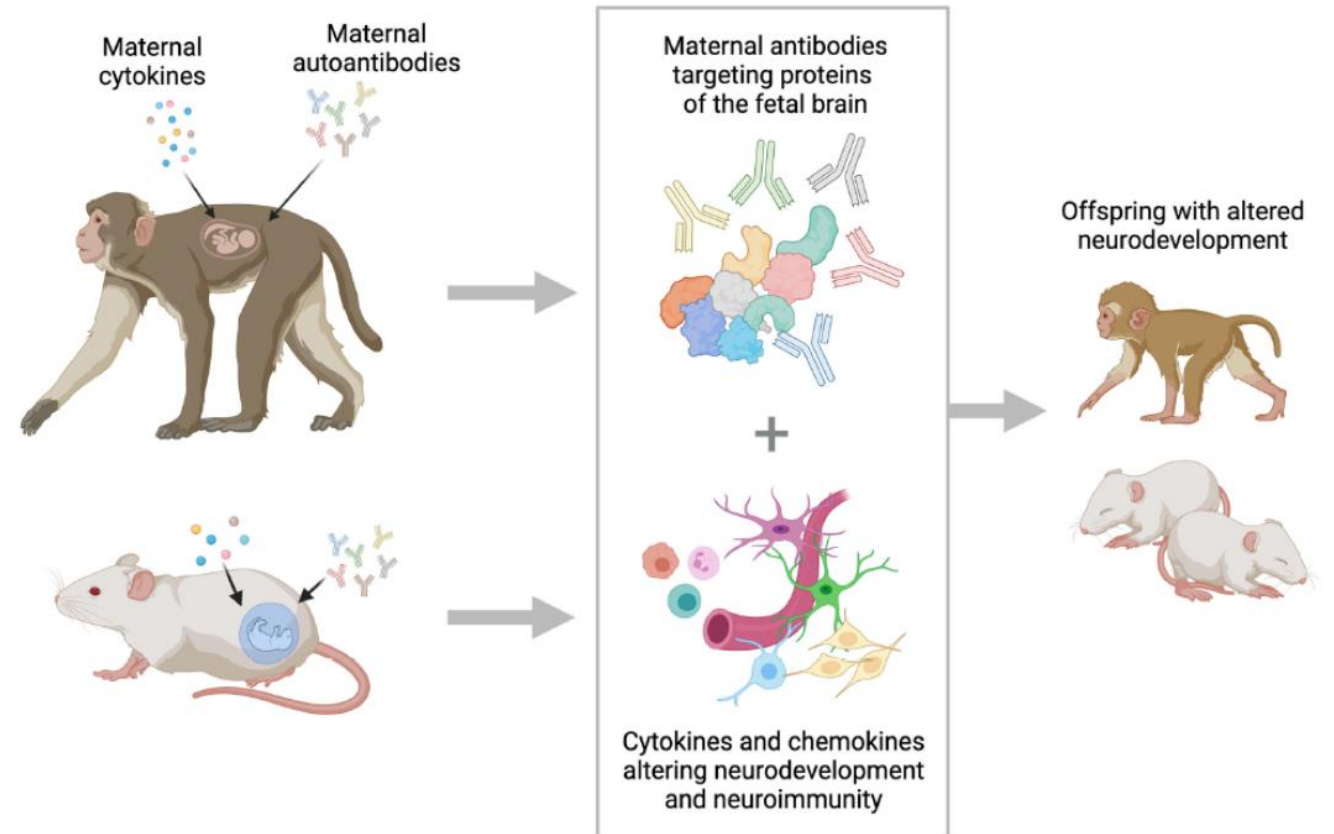
- **Condiciones metabólicas (MC) experimentadas durante el embarazo**, que se han asociado de forma independiente con un mayor riesgo de tener un hijo diagnosticado con TEA:
 - **obesidad materna durante la gestación**
 - **diabetes gestacional**
 - **trastornos hipertensivos durante la gestación**

(Las MC a menudo se caracterizan por una **inflamación crónica de bajo grado y resistencia a la insulina**)

- La **producción de autoanticuerpos maternos** reactivos en el cerebro específicos de ASD (MAR +) puede estar **asociada con alteraciones autoinmunes**:
 - Anticuerpos Antinucleares positivos en suero (**ANA +**)
 - **incidencia significativamente mayor de enfermedades autoinmunes** (AR, LES, ..)

TEA y disregulación inmunológica materna

- El desarrollo de **modelos preclínicos** puede permitir **evaluar** los fundamentos celulares y moleculares de la **patología relacionada con la inmunidad**, que ayuden a desarrollar terapias dirigidas para un "tipo" de TEA.
- La **identificación de los objetivos celulares** puede permitir desarrollar **tratamientos individualizados**



TEA y disregulación inmunológica materna

Resultados conductuales observados en modelo de ratón TEA desencadenado por MAR

ensayo de comportamiento	Punto de tiempo	Fenotipo de comportamiento observado de la descendencia MAR-ASD
Hitos del desarrollo	Predestete (PD 4-14)	Aumento del ancho biparietal (tamaño de la cabeza)
Vocalizaciones ultrasónicas inducidas por separación	Predestete (PD 4-12)	Mayor número de USV emitidos en mujeres MAR-ASD
Interacciones sociales recíprocas juveniles	Adolescencia (DP 25)	Comportamientos sociales disminuidos Aumento de los comportamientos repetitivos de aseo personal
Interacciones sociales hombre-mujer	Edad adulta (PD 45+)	Comportamientos sociales disminuidos Disminución del número de USV emitidos por hombres Aumento de los comportamientos repetitivos de aseo personal
Tarea de enfoque social de tres cámaras	Edad adulta (PD 45+)	sin diferencias
Medidas de salud general y reflejos neurológicos	Edad adulta (PD 45+)	sin diferencias
Comportamientos de auto aseo en jaula vacía	Edad adulta (PD 45+)	Aumento de los comportamientos repetitivos de aseo personal
Tarea de enterrar mármol	Edad adulta (PD 45+)	sin diferencias
Laberinto de agua de Morris	Edad adulta (PD 45+)	sin diferencias

TEA y disregulación inmunológica materna

Table 1. The summary of the studies on potential therapeutic strategies for the MIA treatment.

Animal Model	Applied Treatment	Results	Reference
Poly(I:C) mice model; 2.5 mg/kg <i>i.p.</i> from GD 12 to 16	Anti-IL-6 or anti-IL-1 β or anti-IL-6 plus anti-IL-1 β antibody co-administered with poly(I:C) from GD 12 to 16	Anti-IL-6 antibody reversed the effect of MIA on impaired social interaction	[149]
Poly(I:C) mice model; 20 mg/kg <i>i.p.</i> on GD 12.5	IL-17A antibody administered at GD 14.5	IL-17A antibody and IL-17Ra KO prevented elevation of cytokine levels and reversed effects of MIA on impaired ultrasonic vocalizations (USVs), sociability, and repetitive/compulsive-like behaviors	[64]
Poly(I:C) mice model; 20 mg/kg <i>i.p.</i> or IL-6, IFN- γ , 5 μ g/kg <i>i.p.</i> on GD 12.5 and IL-6 KO	Anti-IL-6, IFN- γ , or IL-1 β antibodies co-administered with poly(I:C) or IL-6 on GD 12.5	anti-IL-6, IFN- γ , or IL-1 β antibodies reversed the effect of MIA on pre-pulse inhibition (PPI). Anti-IL-6 antibodies prevented the exploratory, anxiety, and social deficits provoked by MIA	[63]
Poly(I:C) mice model; 20 mg/kg <i>i.p.</i> on GD 12.5	Ibuprofen (anti-inflammatory drug) administered to lactating females <i>i.p.</i> for 2 weeks (starting 24 h post-parturition)	Ibuprofen prevented increased repetitive/compulsive-like behaviors	[150]
Poly(I:C) mice model; 5 mg/kg <i>i.p.</i> on GD 10.5, 12.5, and 14.5	A ketogenic diet (KD) at 5 weeks of offspring age for 3–4 weeks	A KD reversed the effect of MIA on impaired sociability and communication as well as repetitive behaviors	[151]
Poly(I:C) mice model; 20 mg/kg <i>i.p.</i> on GD 12.5	Probiotics: <i>Bacteroides fragilis</i> (ATCC 9343) administered to offspring every other day for 6 days post-weaning (1 \times 10 ¹⁰ CFU)	<i>B. fragilis</i> regulated serum metabolomic profiles and prevented anxiety-like behaviors	[152]
Poly(I:C) mice model; 20 mg/kg <i>i.p.</i> on GD 12.5	Probiotics sachet children's formula: <i>Bifidobacteria</i> (<i>B. bifidum</i> & <i>B. infantis</i>), <i>Lactobacillus helveticus</i> , and fructooligosaccharides administered to mother from GD 0.5 to PD 21	Oral probiotics prevented increases in the IL-6 and IL-17A levels in both maternal serum and fetal brains, and it prevented the MIA-induced social deficits, repetitive/stereotyped behaviors, and anxiety in adult offspring	[52]

Abbreviations: GD, gestational day; *i.p.*, intraperitoneal; KO, knockout; LPS, lipopolysaccharide; poly(I:C), polyinosinic:polycytidylic acid; and PD, post-natal day.

TEA y disregulación inmunológica materna

Table 2. Summary of the studies on the role of anti-inflammatory medications in ASD treatment.

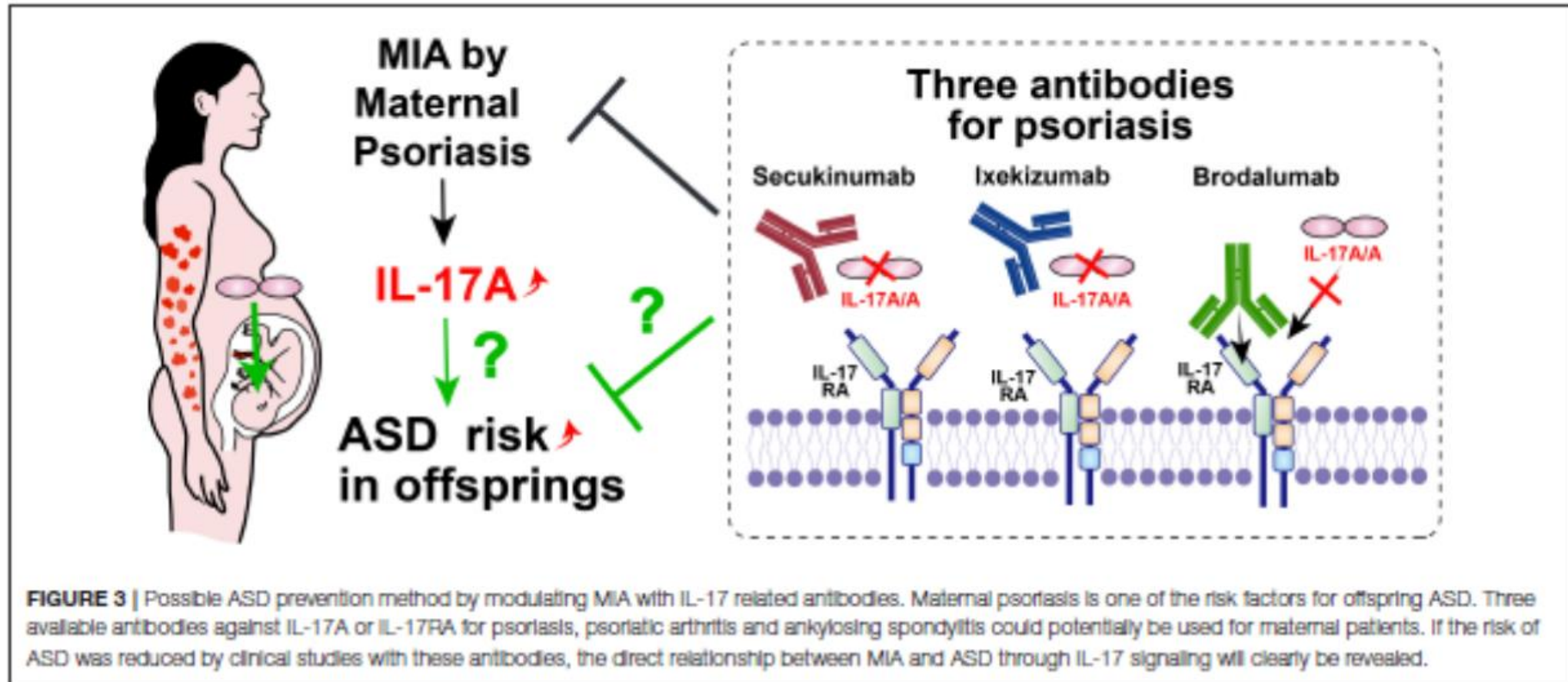
Applied Drug	Type of Trial	Participants	Results	Reference
Amantadine	Double-blind placebo-controlled trial	39 patients, age: 5–19 years	Significant improvement in absolute score of hyperactivity and inappropriate speech, as compared to placebo group	[153]
Amantadine plus risperidone	Double-blind placebo-controlled trial	39 patients, age: 4–12 years	Significant improvement in hyperactivity and on CGI	[154]
Celecoxib (a nonsteroidal anti-inflammatory drug, selective inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2) enzyme) plus risperidone	Double-blind placebo-controlled trial	40 patients, age: 4–12 years	Significantly improved scores in irritability, social withdrawal/lethargy, and stereotypic behavior	[155]
Corticosteroid therapy	Case study	6-year-old patient with autoimmune condition plus ASD	Significantly improved spontaneous speech, responsiveness to verbal communications, social relatedness, and receptive and expressive vocabulary Decreased stereotypical utterances	[156]

TEA y disregulación inmunológica materna

Table 2. Cont.

Applied Drug	Type of Trial	Participants	Results	Reference
Corticosteroid therapy (low dose)	Case study	18-month-old patient	Increased social interaction and improvements in speech, gesturing, nonverbal communication, language expression, and comprehensive subjective improvement	[157]
Imuno [®] (supplement containing low-molecular-weight chondroitin sulfate, phosphatidylcholine and vitamin D ₃)	Open-label study	3 patients	Improvement in behavioral symptoms	[158]
Lenalidomide (derivative of thalidomide)	Pilot, open-label study	7 patients, age: 6–12 years	Some improvement of behavioral symptoms	[159]
Luteolin plus quercetin	Pilot, open-label study	40 patients, age: 4–10 years	Improvement in Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS) scores (10 patients), correlated with a significant decrease in serum IL-6 and TNF levels	[160]
Luteolin, quercetin, plus rutin (NeuroProtek [®] supplement)	Open-label study	40 patients	Significant improvement in bowel color, form, and habits, as well as in eye contact/attention to directions (50%), retention of learned tasks, social interactions, and speaking skills	[161,162]
Memantine plus Risperidone	Double-blind placebo-controlled study	40 patients, age: 4–12 years	Significant improvement in irritability, stereotypic behavior, and hyperactivity (ABC)	[163]
Memantine	Open-label treatment trial	18 patients, age: 18–50 years	Significant improvement in the severity of core features of autism based on SRS and CGI, and improvement in impaired reading and nonverbal communication	[164]
Minocycline	Pilot pen-label study	10 patients, age: 3–13 years	Changes in profiles of BDNF in CSF and blood, HGF in CSF, and CXCL8 (IL-8) in serum. However, the group of children was too small to observe clinical improvement	[165]
Minocycline plus Risperidone	A randomized double-blind placebo-controlled study	46 patients, age: 3–14 years	Significant improvement of irritability and hyperactivity/noncompliance	[166]
ORG 2766 (analog of adrenocorticotrophic hormone—(ACTH))	Placebo-controlled double-blind cross-over trial	14 patients, age: 5–13 years	Significant improvement in irritability, stereotypic behaviors, hyperactivity, and excessive speech	[167]
ORG 2766	Double-blind placebo-controlled cross-over trial	20 patients, age: 5–15 years	Significant improvement in stereotypic behaviors and social interaction (play behavior); adverse effects were minimal	[168]
Spirolactone (an aldosterone antagonist and potassium-sparing diuretic)	Case study	12-year-old boy	Significant improvement in irritability, social withdrawal, stereotypy, hyperactivity, inappropriate speech, and receptive language	[169]

TEA y disregulación inmunológica materna



TEA y disregulación inmunológica materna

¿Cuál es el evento desencadenante de la producción de autoanticuerpos maternos en humanos?

¿Cuáles son los impactos inmunológicos a largo plazo en los niños expuestos?

¿Cómo influye la historia previa de enfermedad autoinmune en el riesgo de TEA a través del mecanismo MAR?

¿Cómo se comparan los niveles de autoanticuerpos y citoquinas/quimioquinas, antes del embarazo con los presentes durante y después del embarazo?

Para desarrollar terapias dirigidas, también será importante identificar el momento de mayor vulnerabilidad de la descendencia a la exposición de los autoanticuerpos y/o de las citoquinas/quimioquinas.

TEA y disregulación inmunológica materna

En resumen

- Los TEA son muy prevalentes, muy heterogéneos y deberían abordarse de forma individualizada y multidisciplinar
- Muchos de los procesos agrupados bajo este acrónimo, no compartirán una misma etiopatogenia, podrían beneficiarse opciones terapéuticas muy diferentes y tendrán un pronóstico completamente distinto
- Sería interesante realizar un esfuerzo en definir bien los fenotipos clínicos y su correlación con los hallazgos neurobiológicos

TEA y disregulación inmunológica materna

- La investigación de mecanismos comunes del funcionamiento de la sinapsis o del metabolismo neuronal puede ser importante en el diagnóstico y el abordaje terapéutico de algunos TEA
- La microbiota intestinal podría jugar un papel destacado en el diagnóstico y tratamiento de algunos casos de TEA
- La disregulación inmunológica materna podría ser relevante a la hora de abordar el diagnóstico y el tratamiento de determinados subfenotipos de TEA



desmotivaciones.es

Todo en la vida depende

del cristal con el que se mire



Gracias

TEA y disregulación inmunológica materna

Factores de riesgo genéticos en TEA por MAR

Los **haplotipos MHC-I específicos** y las **mutaciones en los genes MHC-I** se han implicado en los TEA

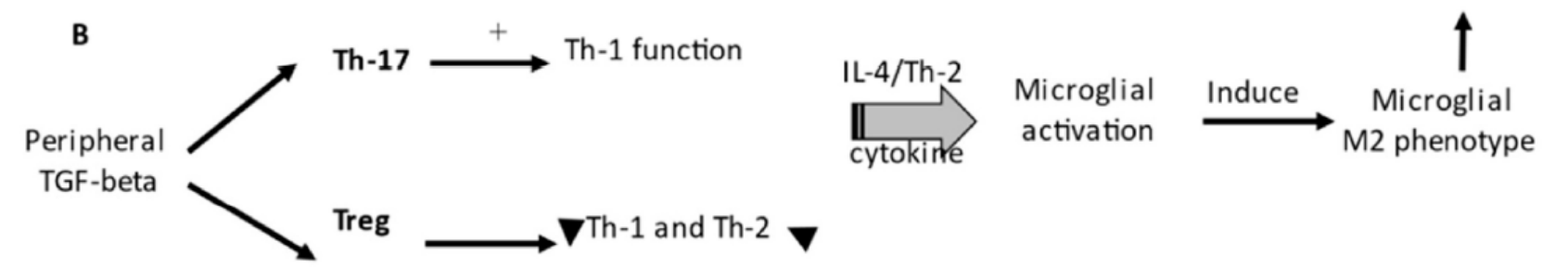
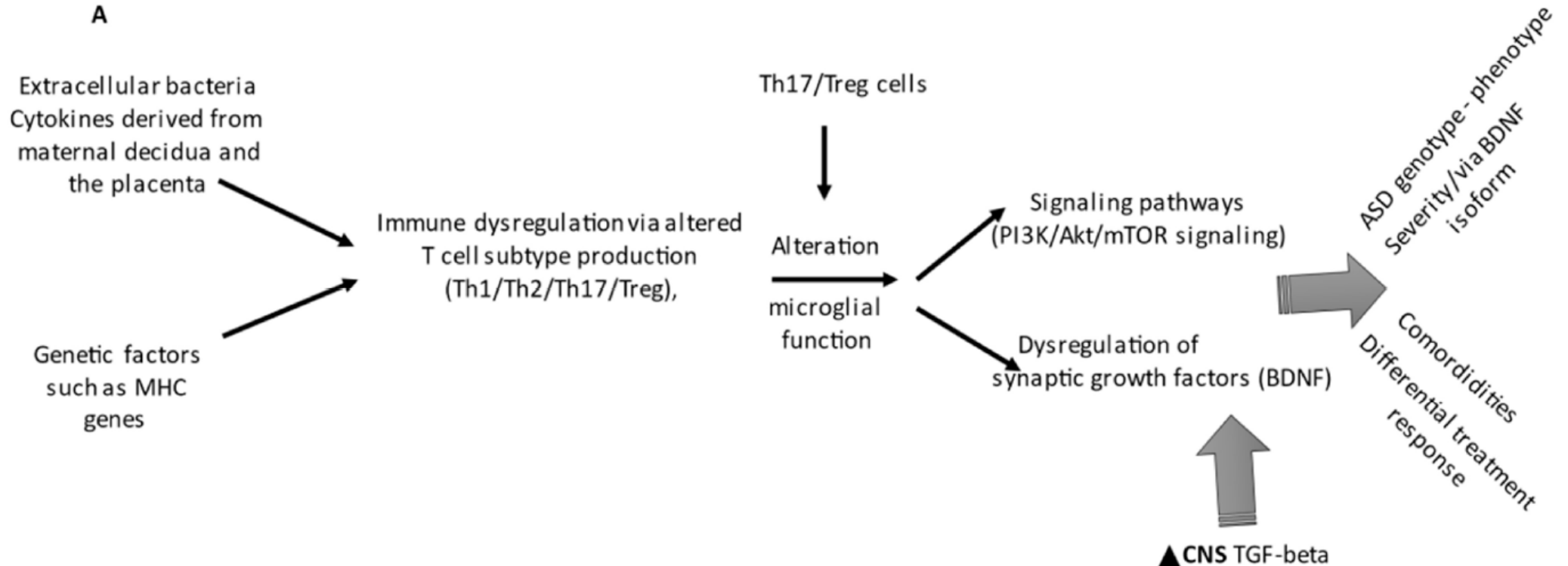
Los alelos **HLA A2, DR4 y DR11** están asociados con una **respuesta disminuida de los linfocitos** y están involucrados en una **mayor susceptibilidad a los TEA**

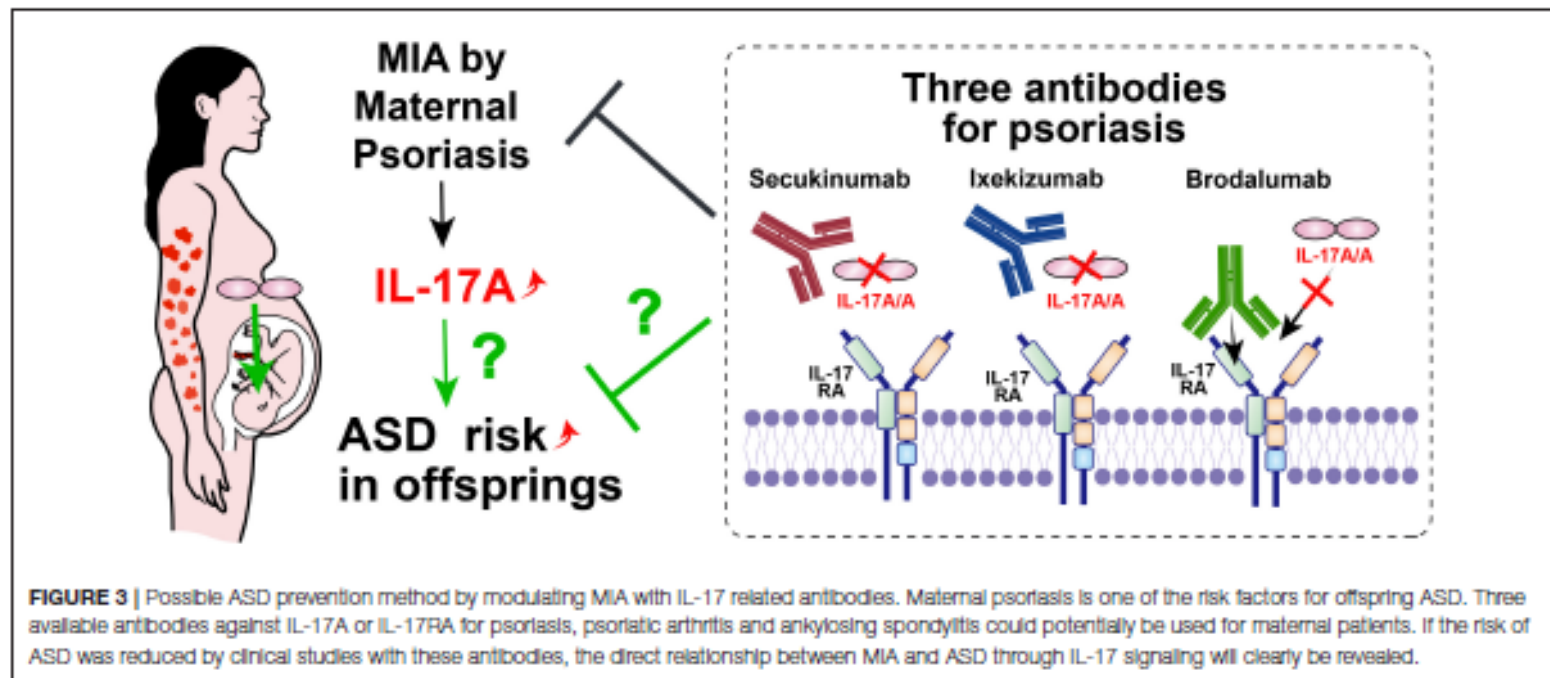
El gen **PRKCB1 de la serina y la treonina quinasa C**, que está involucrado tanto en la **activación de las células B como en la función neuronal**, se ha relacionado con los TEA en algunos estudios

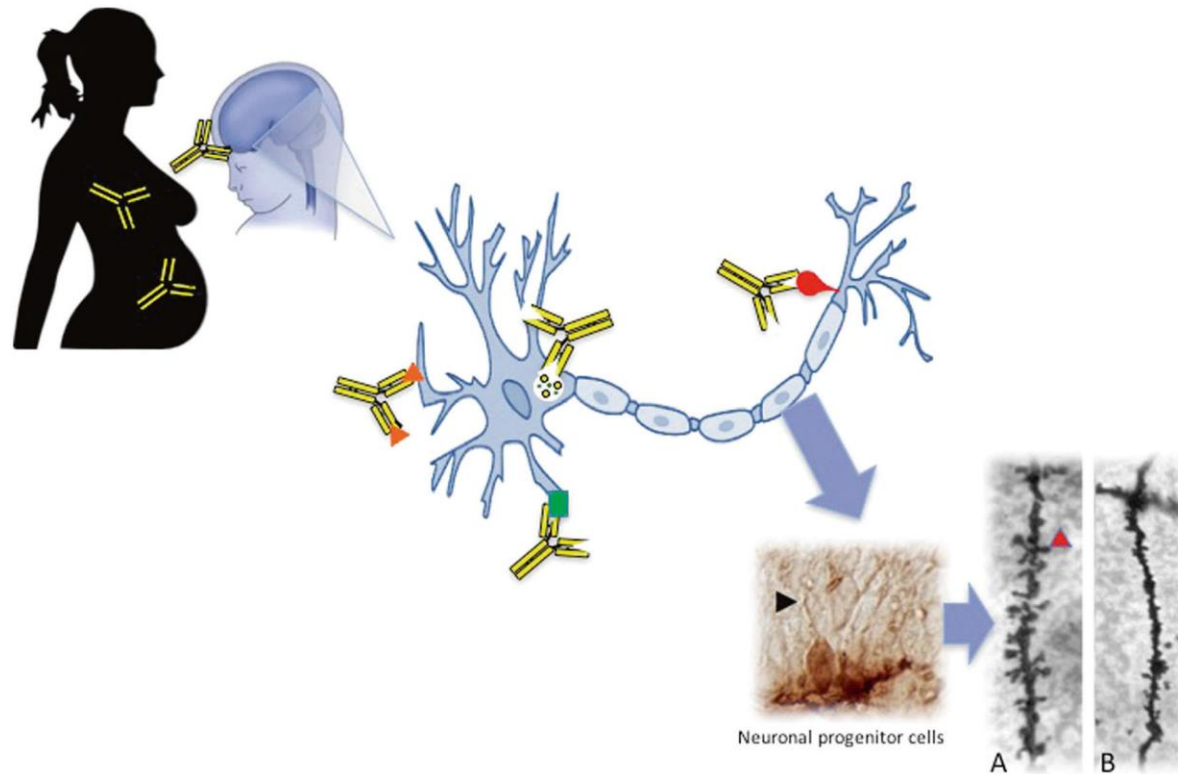
Genes implicados en la **activación de la inmunidad innata a través de la vía natural killer (NK)** en individuos con TEA

Los **polimorfismos funcionales del factor inhibidor de macrófagos (MIF)**, que tiene varios efectos sobre las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, también se han asociado con individuos con TEA

Los genes que pueden afectar las respuestas inmunitarias, como **PTEN y reelina**, se han asociado con TEA

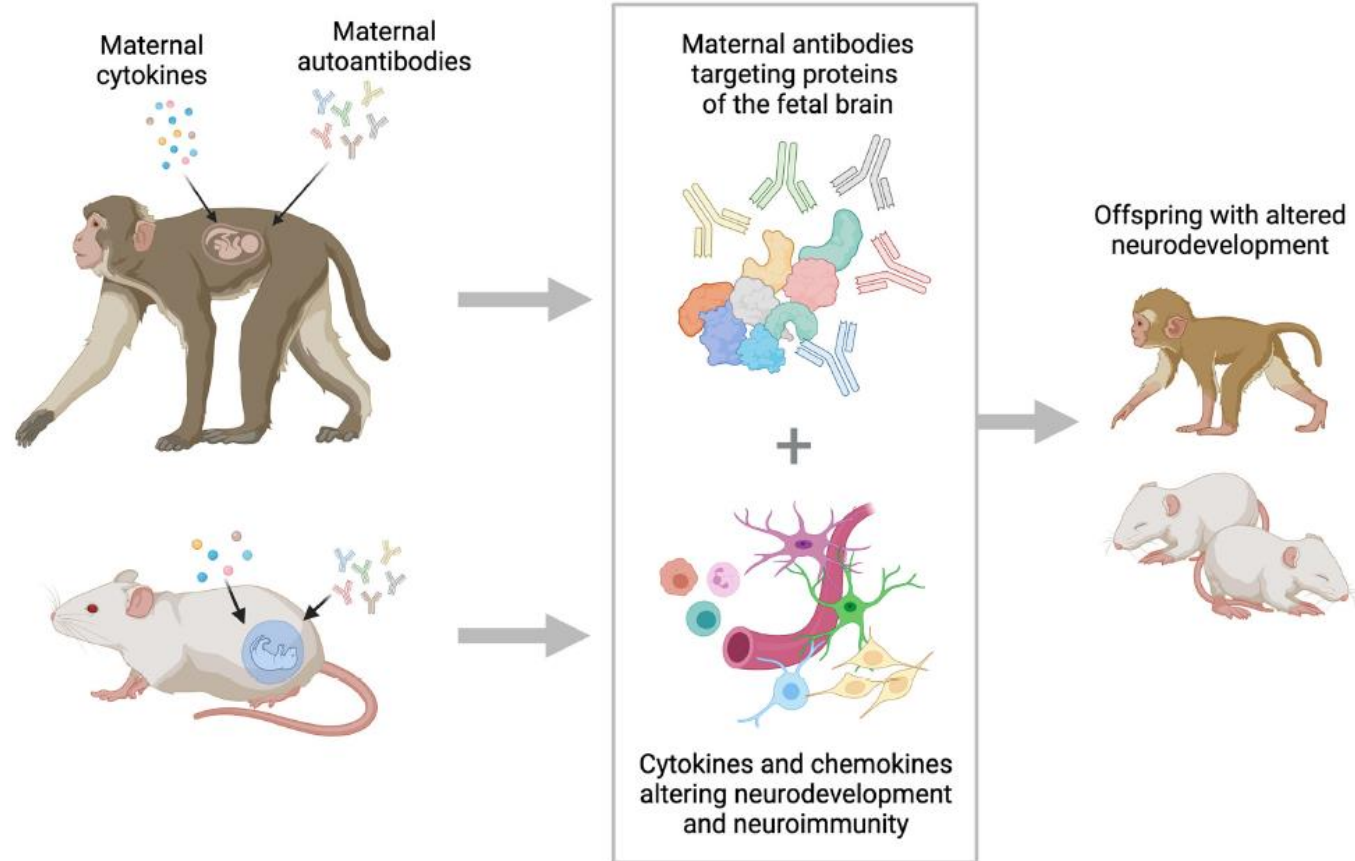


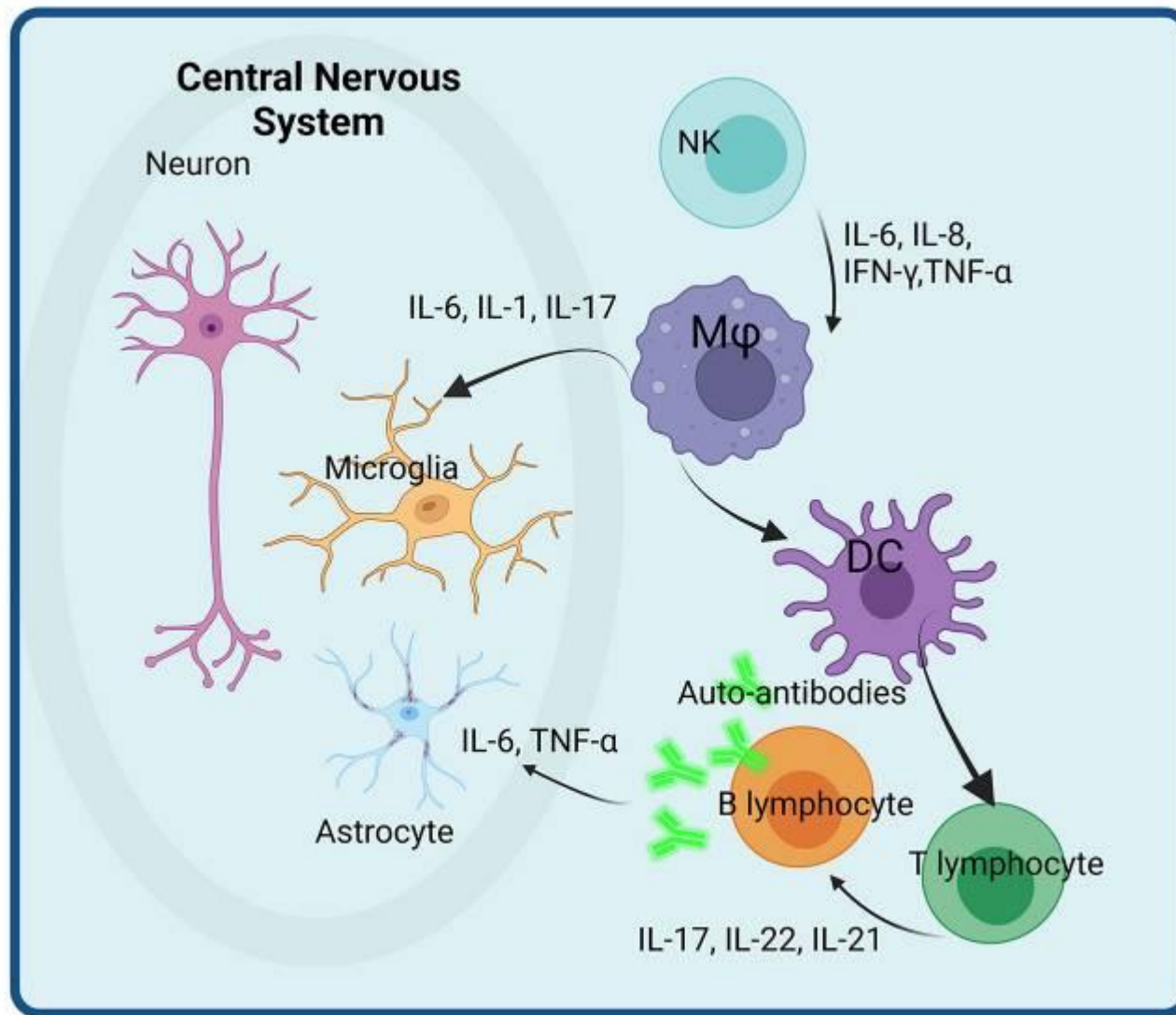




Mecanismo propuesto de TEA relacionado con autoanticuerpos maternos (MAR). Los autoanticuerpos maternos reactivos al cerebro cruzan la barrera hematoencefálica durante la gestación y se unen a varios autoantígenos en las neuronas en desarrollo (representados por triángulos anaranjados, un cuadrado verde, un bulbo rojo y el antígeno intracelular, LDH, por círculos amarillos). Hemos demostrado que los anticuerpos pueden unirse intracelularmente a las células progenitoras neuronales en el cerebro fetal en desarrollo (punta de flecha negra) en el día embrionario 14. Al unirse a sus objetivos intracelulares, estos autoanticuerpos maternos provocan efectos adversos para el desarrollo neurológico, como una disminución significativa en el número y densidad de espinas dendríticas en las neuronas de la corteza en desarrollo. Esto se ilustra en los Paneles a y b, ya que las dendritas basales en la capa V de la corteza frontal de un ratón de control adulto muestran numerosas espinas dendríticas (Panel a ; punta de flecha roja), mientras que las crías expuestas el día embrionario 14 a IgG humana con reactividad a LDH, CRMP1 y STIP1 carecen de espinas maduras (Panel segundo)

Si bien se han observado fuertes correlaciones entre la presencia de autoanticuerpos maternos y el diagnóstico de ASD, el papel patológico de los autoanticuerpos maternos en el desarrollo de ASD es el foco de la investigación en curso.





Células inmunitarias y sus moléculas relacionadas con el sistema inmunitario secretadas con funciones potenciales en la neuroinflamación en los TEA. Las células NK activadas secretan citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-8, IFN y TNF) que activan los macrófagos (M ϕ) con una mayor secreción de IL-6, IL-1 e IL-17 que afecta directamente a las poblaciones microgliales . Las células dendríticas activadas (CD) juegan un papel en la activación de los linfocitos T y B, que mejoran la secreción de citocinas proinflamatorias, así como la diferenciación de las células B en las células plasmáticas. Los autoanticuerpos produjeron así un nuevo ataque a los astrocitos

