



Neurobiología celular y desarrollo sensoriomotor en el trastorno del espectro autista¹

Daniel Reyes Haro²

Resumen. El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición de vida en la que con frecuencia se presentan déficits sensoriomotores; su diagnóstico ocurre a partir de los 2 años y su prevalencia en la población mexicana es de aproximadamente 1 %. El modelo preclínico por exposición prenatal al ácido valpróico (VPA)

se utilizó para investigar la neurobiología celular del TEA. Los resultados mostraron que la señalización de calcio intracelular está perturbada en el cerebelo y en el estriado, regiones del sistema nervioso central (SNC) relacionadas con la conducta sensoriomotora y la coordinación.

Palabras clave. Células gliales o glía, autismo, cerebelo, estriado, conducta sensoriomotora, coordinación motora

CONTENIDO

El psiquiatra Leo Kanner acuñó el término *autismo innato temprano* (1957) para describir la conducta de once niños con problemas sociales, emocionales y con preferencia por la soledad. Actualmente se define como trastorno del espectro

¹ Proyectos PAPIIT IN209121; IN214324: “Comunicación neurona – glía en el autismo”; “Respuesta neuroglial en el autismo: un estudio funcional y bioinformático”

² Instituto de Neurobiología. dharo@unam.mx



autista (TEA) a la condición de vida en la que se presenta una disminución de las habilidades sociocognitivas y motoras asociadas a conductas estereotipadas e intereses restringidos, lo que afecta la comunicación e interacción social del individuo. La prevalencia de este trastorno del neurodesarrollo en la población mexicana es de ~1 % y su diagnóstico ocurre durante la niñez (a partir de los 2 años)³. Una región del sistema nervioso central (SNC) importante para la coordinación y el aprendizaje motor es el cerebelo.

Los individuos diagnosticados con TEA presentan deficiencias en la coordinación motora desde la infancia hasta la etapa adulta, lo que afecta el balance y la biomecánica del andar, así como la coordinación ojo-mano para alcanzar y tomar un objeto. El daño perinatal del cerebelo afecta la coordinación motora y se asocia con un alto riesgo para desarrollar TEA, lo que compromete el bienestar social y emocional del individuo. Además, la capa granular cerebelosa constituye un nodo central de expresión génica asociada al TEA durante el neurodesarrollo postnatal temprano. Las células granulares del cerebelo representan cerca de la mitad de las neuronas del cerebro de mamíferos, lo que facilita la integración de múltiples modalidades sensoriales⁴. Los axones de las células granulares originan las fibras paralelas que se proyectan hacia la capa molecular, en donde establecen sinapsis con las células de Purkinje⁵. Los estudios postmortem con cerebros de pacientes diagnosticados con TEA reportaron la pérdida de las células de Purkinje. Los axones de estas neuronas representan la única vía de eferencia del cerebelo y liberan ácido gamma-butírico (GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC), por lo que su pérdida afecta la conectividad cerebral al ocasionar un desbalance en el cociente de excitación/inhibición.⁶

3 Daniel Reyes-Haro y Marcelino Montiel-Herrera, “La excitabilidad de las células gliales”, *eNeurobiología*, 13, 32 (2022): 220822. <https://eneurobiologia.uv.mx/index.php/eneurobiologia/article/view/2612>.

4 María Berenice Soria-Ortiz, Pamela Reyes-Ortega, Ataúlfo Martínez-Torres y Daniel Reyes-Haro, “A Functional Signature in the Developing Cerebellum: Evidence From a Preclinical Model of Autism”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9 (2021): 727079. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727079>.

5 Durairaj Ragu Varman, M. Berenice Soria-Ortiz, Ataúlfo Martínez-Torres y Daniel Reyes-Haro. “GABA ρ 3 expression in lobule X of the cerebellum is reduced in the valproate model of autism”. *Neuroscience Letters*, 687 (2018): 158-163. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.09.042>. Soria-Ortiz et al., “A Functional Signature”.

6 Varman et al., “GABA ρ 3 expression”.

Las células gliales y el TEA

Las células gliales son un elemento fundamental en la formación, modulación y mantenimiento de los circuitos sinápticos. Las células gliales son la población dominante del cerebro e incluyen la microglía y la macroglía (oligodendroglía y astrogλία). La microglía representa el sistema inmune del cerebro y es responsable de vigilar su integridad, fagocitando organismos nocivos y células muertas. La microglía también participa en la remodelación sináptica al remover conexiones inapropiadas; esta función podría ser deficiente en el TEA⁷. La oligodendroglía contribuye al soporte metabólico axonal y produce la mielina, una lipoproteína que envuelve a los axones y eficientiza la comunicación neuronal. La mielinización acelera la conducción del impulso nervioso, facilita la sincronización de los ensambles neuronales y promueve la conectividad cerebral⁸. Los estudios de conectividad cerebral sugieren una mielinización alterada en el TEA (figura 1). La astrogλία es el tipo glial más abundante, participa en la neurogénesis, cumple tareas como la formación y mantenimiento de la barrera hematoencefálica; también regula la homeostasis iónica y sináptica, gracias a la expresión de canales iónicos, transportadores y receptores a neurotransmisores. La astrogλία realiza la remoción del glutamato y su conversión a glutamina, este aminoácido se suministra a las neuronas para que realicen la síntesis de glutamato y GABA⁹. Otra de sus funciones es el suministro de lactato a las neuronas, lo que les permite cubrir sus requerimientos energéticos. El marcador clásico es la proteína ácida gliofibrilar (GFAP) presente en el citoesqueleto de la astrogλία. En el cerebelo incluye a la glía de Bergmann, que se ubica en la capa de Purkinje; a los astrocitos velados en la capa granular; a los astrocitos fibrosos en la sustancia

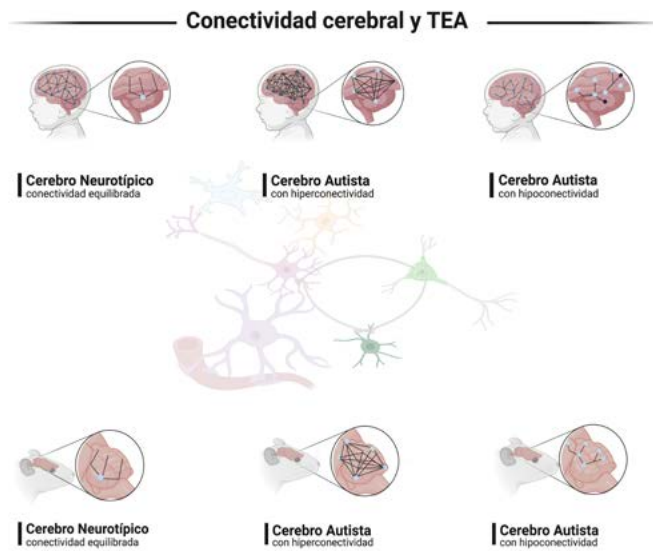
7 Daniel Reyes-Haro, Larissa Bulavina y Tatyana Pivneva, “La glía, el pegamento de las ideas”, *Ciencia: Revista de la Academia Mexicana de Ciencias*, 65 (2014): 12-18. https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/online/Red_Glia.pdf. Reyes-Haro y Montiel Herrera, “La excitabilidad de las células”, Daniel Reyes-Haro, Alejandro López-Juárez y Adrián Rodríguez-Contreras, “Editorial: Physiology and pathology of neuroglia”, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17(2023). <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1246885>.

8 Reyes-Haro et al., “La glía”. Daniel Reyes-Haro, Abraham Cisneros-Mejorado y Rogelio O. Arellano, “Therapeutic Potential of GABAergic Signaling in Myelin Plasticity and Repair”. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9 (2021): 662191. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.662191>.

9 Daniel Reyes-Haro y Rocío Salceda-Sacanelles, “Los transportadores de glutamato de alta afinidad: estructura, función y relevancia fisiológica”, *Archivos de Neurociencias*, 5, 2(2000): 96-102. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=766>. Reyes-Haro et al., “La glía”. Reyes-Haro y Montiel Herrera, “La excitabilidad de las células”.

blanca, y a las células endoteliales en el techo del cuarto ventrículo¹⁰. Los estudios postmortem con cerebros de pacientes diagnosticados con TEA reportaron un aumento en la expresión de GFAP.¹¹

Figura 1. Conectividad cerebral en el trastorno del espectro autista (TEA)



El cerebro neurotípico presenta una conectividad equilibrada producto de un neurodesarrollo sin alteraciones sensoriomotoras. En contraste los cerebros de individuos diagnosticados con TEA presentan hiperconectividad o hipoconectividad, lo que puede oca-

10 Daniel Reyes-Haro María Alejandra González-González, Adriana Pétriz, Abraham Rosas-Arellano, Helmut Kettenmann, Ricardo Miledi y Ataúlfo Martínez-Torres. “ γ -Aminobutyric acid- ρ expression in ependymal glial cells of the mouse cerebellum”. *Journal of Neuroscience Research*, 91, 4 (2013): 527-534. <https://doi.org/10.1002/jnr.23183>. Adriana Pétriz, Daniel Reyes-Haro, María Alejandra González-González, Ricardo Miledi y Ataúlfo Martínez-Torres, “GABA ρ subunits confer a bicuculline-insensitive component to gfap+ cells of cerebellum”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 49 (2014): 17522-17527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419632111>. Francisco Emmanuel Labrada-Moncada, Ataúlfo Martínez-Torres y Daniel Reyes-Haro, “GABA α Receptors are Selectively Expressed in NG2 Glia of the Cerebellar White Matter”, *Neuroscience*, 433 (2020): 132-143. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.003>.

11 Soria-Ortiz et al., “A Functional Signature”. Reyes-Haro y Montiel Herrera, “La excitabilidad de las células”. Hugo Saavedra-Bonilla, Durairaj Ragu Varman y Daniel Reyes-Haro, “Spontaneous Calcium Transients Recorded from Striatal Astrocytes in a Preclinical Model of Autism”, *Neurochemical Research*, 49, 11(2024): 3069-3077. <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04218-5>.

sionar alteraciones sensoriomotoras en etapas tempranas del neurodesarrollo postnatal. Los modelos preclínicos reproducen la conectividad cerebral alterada, lo que permite investigar sobre la neurobiología celular del TEA.

El modelo preclínico de TEA por exposición al ácido valpróico o valproato (VPA)

El modelo VPA reproduce la pérdida de células de Purkinje y el aumento en la expresión de GFAP; también afecta al estriado, región del SNC asociada a las conductas repetitivas y estereotipadas presentes en el TEA, en donde se observa una agregación celular desordenada en el compartimento estriosomal. Estas alteraciones resultan en déficits sensoriomotores, sociales y de coordinación motora.¹² El VPA es un medicamento antiepiléptico y estabilizador emocional para el tratamiento del trastorno bipolar. No obstante, su administración durante el embarazo incrementa el riesgo de TEA, por lo que una sola dosis prenatal se utiliza como modelo preclínico. El VPA inhibe la desacetilación de histonas, promueve una expresión génica anormal que afecta la maduración y función de los circuitos sinápticos, además de que aumenta la proliferación de precursores de células gliales.¹³

Comunicación neurona-glía en el TEA

La comunicación neurona-glía conlleva la liberación de neurotransmisores que también activan los receptores que expresa la glía, lo que resulta en incrementos de calcio intracelular y la liberación de gliotransmisores, los cuales modulan la excitabilidad neuronal.¹⁴ Las células gliales presentan una comunicación intercelular conocida como olas de calcio, que está basada en la propagación de los in-

12 Varman et al., “GABA_{ρ3} expression”. Soria-Ortiz et al., “A Functional Signature”. Adan Hernández, Evangelina Delgado-González, Ragu Varman Durairaj, Daniel Reyes-Haro, Ataúlfo Martínez-Torres, Felipe Espinosa, “Striatal synaptic changes and behavior in adult mouse upon prenatal exposure to valproic acid”. *Brain Research*, 1815(2023): 148461. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148461>. Saavedra-Bonilla et al., “Spontaneous Calcium Transients”.

13 Varman et al., “GABA_{ρ3} expression”. Soria-Ortiz et al., “A Functional Signature”. Hernández et al., “Striatal synaptic changes”. Saavedra-Bonilla et al., “Spontaneous Calcium Transients”.

14 Reyes-Haro y Montiel-Herrera, “Excitabilidad de las células”.

crementos intracelulares de calcio (transitorios de calcio) y puede ocurrir de manera espontánea o en respuesta a la actividad neuronal. Las olas de calcio están implicadas en los procesos de migración, diferenciación y proliferación celular que ocurren en etapas tempranas del neurodesarrollo.¹⁵ Los estudios bioinformáticos —en el contexto del TEA— identificaron que la señalización de calcio es un elemento central de la comunicación neurona-glía, puesto que su disfunción afecta la maduración y plasticidad de los circuitos sinápticos.¹⁶ Con base en estos antecedentes, nuestro grupo de trabajo investigó sobre la comunicación neurona-glía en un modelo preclínico de autismo por exposición prenatal al VPA.

La respuesta funcional de la capa granular cerebelosa está incrementada en el modelo VPA

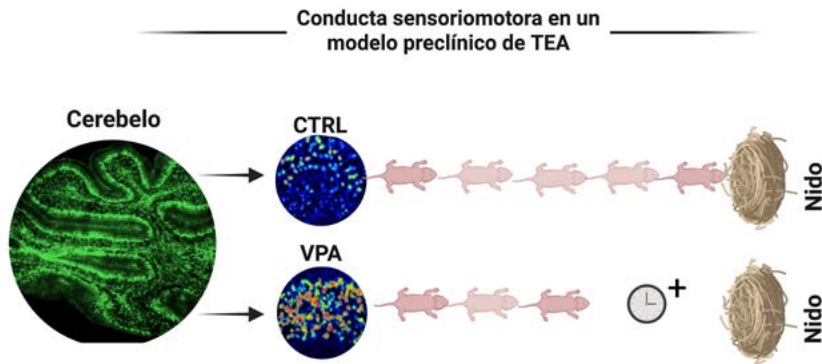
La exposición prenatal al VPA se utilizó como modelo preclínico de TEA. Un estudio previo reportó una migración prematura de los precursores de las células granulares, lo que resultó en un aumento de la apoptosis celular en la capa granular interna durante el desarrollo postnatal temprano del cerebelo. Nuestro grupo de trabajo investigó sobre la propagación de las olas de calcio evocadas por despolarización de la capa granular interna en el modelo VPA. Los resultados mostraron que los ratones expuestos prenatalmente al VPA presentaban deficiencias sensoriomotoras, lo que aumentaba el tiempo de reconocimiento del nido. Estos individuos fueron sacrificados entre los 8 y 10 días postnatales y se aisló el cerebro. Se obtuvieron rebanadas que contenían el cerebelo y se incubaron con el indicador fluorescente de calcio Fluo4-AM. Posteriormente, se realizaron estudios de imagen de calcio que consistieron en la despolarización de la capa granular interna para evocar una ola de calcio. Los resultados mostraron que la propagación de la ola de calcio, el número de células reclutadas y la amplitud promedio del transitorio de calcio se incrementaron significativamente en el modelo VPA. El reclutamiento de los astrocitos en la ola de calcio aumentó significativamente en el grupo VPA respecto al control, aunque la amplitud promedio del transitorio de calcio no mostró cambios significativos. Los estudios de western-blot e inmunofluorescencia mostraron un incremento en la expresión de GFAP, así como un aumento en el número de astrocitos. Con base en estos resultados, se concluyó que la respuesta funcional de la capa granular interna au-

15 Reyes-Haro y Montiel-Herrera, “Excitabilidad de las células”.

16 Soria-Ortiz et al., “A Functional Signature”.

mentaba notablemente en el modelo preclínico de TEA por exposición prenatal al VPA (figura 2).¹⁷

Figura 2. La respuesta funcional del cerebelo está alterada en el modelo VPA.



La exposición prenatal al ácido valproico (VPA) es un modelo preclínico que reproduce las alteraciones reportadas en el cerebelo de pacientes diagnosticados con TEA. La capa granular interna contiene la mitad de las neuronas del cerebro tanto en roedores como en primates. Nuestros estudios de imagen de calcio en esta región del cerebelo se realizaron en ratones de 8 días de edad y reportaron un incremento en la respuesta funcional inducida por despolarización; lo que correlacionó con un aumento de la latencia en la prueba sensoriomotora de identificación del nido, respecto al grupo control (CTL) (adaptado de Soria-Ortiz et al., 2021).

Los déficits cognitivos y las conductas repetitivas se correlacionan con una función sináptica disminuida en el modelo VPA

El concepto de *sinapsis tripartita* se refiere a la unidad estructural y funcional, que está integrada por una neurona presináptica, una neurona postsináptica y un astrocito que modula la transmisión sináptica. La formación de la sinapsis requiere de moléculas de adhesión celular postsináptica como las neuroliginas, que están codificadas en el genoma humano por cinco genes: NLGN1, NLGN2,

17 Soria-Ortiz et al., "A Functional Signature".

NLGN3, NLGN4 y NLGN4Y. La neuroligina 1 (NLGN1) se expresa en las sinapsis excitadoras, en donde se une con la proteína de densidad postsináptica 95 (PSD-95). En contraste, las neuroliginas 3 y 4 (NLGN3 Y NLGN4) están presentes tanto en sinapsis excitadoras como inhibitoras. Las mutaciones o deleciones de las regiones que codifican para las neuroliginas se asocian al TEA. La proteína PSD-95 contribuye a la estabilidad de las sinapsis excitadoras, su regulación es fundamental para la función y plasticidad sináptica. La deleción de PSD-95 en los ratones resultó en cambios moleculares vinculados a la función sináptica excitadora, además, los individuos presentaban conductas asociadas al TEA. Los estudios *postmortem* en cerebros de pacientes diagnosticados con TEA reportaron un aumento en la expresión de los receptores ionotrópicos de glutamato; que también fueron reproducidos en el modelo VPA.

El estriado y el hipocampo son regiones del cerebro que reciben numerosos contactos sinápticos glutamatérgicos (excitatorios) de distintas regiones corticales. El estriado está implicado en la toma de decisiones relacionadas con el control motor, las emociones, la formación de hábitos y conductas de recompensa; mientras que el hipocampo está implicado en la memoria, así como en el aprendizaje espacial y asociativo. La conectividad funcional del estriado y el hipocampo está alterada en el TEA y afecta la toma de decisiones basadas en conductas de recompensa. Al respecto, nuestro grupo de trabajo utilizó el modelo preclínico de VPA para investigar sobre las conductas repetitivas y el aprendizaje espacial en ratones adultos, así como los cambios en la expresión de algunos marcadores de las sinapsis glutamatérgicas (NLGN1 y PSD-95) en el estriado y el hipocampo.

Los resultados mostraron una mayor frecuencia de las conductas repetitivas y estereotipadas, además de deficiencias cognitivas en la prueba de laberinto en Y, pruebas vinculadas con la función del hipocampo y el estriado. Los estudios de western-blot mostraron que la expresión de la NLGN1 y la PSD-95, proteínas implicadas en la formación y mantenimiento de las sinapsis excitadoras, se redujo significativamente. La conclusión de estos estudios fue que las alteraciones en las conductas motoras, repetitivas y estereotipadas, así como las deficiencias cognitivas, se correlacionaban con una función sináptica reducida en el modelo VPA.¹⁸

18 Hernández et al., "Striatal synaptic changes".

Los déficits sensoriomotores se correlacionan con una función astrogliar perturbada en el modelo VPA

La región dorsolateral del estriado está asociada a las conductas repetitivas y estereotipadas que se presentan en el TEA. La desorganización celular que ocurre en el modelo VPA sugiere una maduración atípica de los circuitos sinápticos del estriado. Los astrocitos regulan la maduración y plasticidad de los circuitos sinápticos. La neurotransmisión GABAérgica es esencial para la función estriatal en la que prevalecen las neuronas espinosas medias (95 %). Además, los estudios postmortem en cerebros de pacientes diagnosticados con TEA reportaron una expresión disminuida de los receptores GABA_A.¹⁹ Al respecto, nuestros estudios recientes mostraron una coordinación motora deficiente (figura 3), que se correlaciona con una expresión disminuida de los receptores GABA_A. Los astrocitos expresan receptores GABA_A, lo que les permite detectar la comunicación neuronal, su activación resulta en transitorios de calcio intracelular.²⁰ Sin embargo, se desconocía si la señalización GABAérgica modulaba la frecuencia de los transitorios de calcio en los astrocitos del estriado, así como si estaba alterada en el TEA.

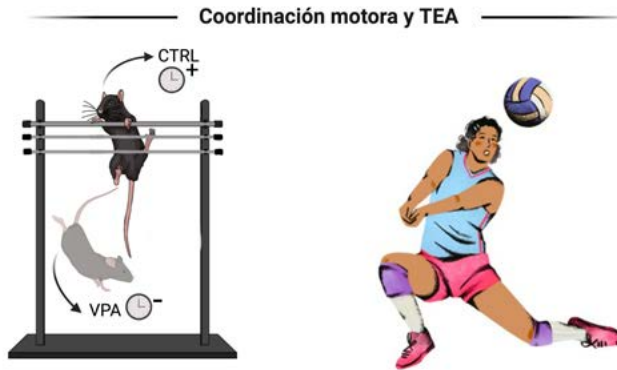
El objetivo de nuestro estudio fue investigar sobre los transitorios de calcio espontáneos registrados en los astrocitos del estriado en el modelo preclínico de autismo por exposición prenatal al VPA. Los resultados mostraron que las deficiencias sensoriomotoras se correlacionaban con un aumento en la expresión de GFAP (marcador astrogliar). Los receptores GABA_A regulaban la frecuencia, latencia y amplitud de los transitorios de calcio espontáneos registrados en los astrocitos. La frecuencia de los transitorios de calcio espontáneos aumentó, aunque la latencia y la amplitud promedio disminuyó significativamente en el modelo VPA. La modulación de los receptores GABA_A revirtió parcialmente las alteraciones funcionales registradas en los astrocitos del estriado. La conclusión de nuestros estudios fue que los receptores GABA_A modulan la frecuencia y amplitud de los transitorios de calcio espontáneos registrados en los astrocitos del

19 Saavedra-Bonilla et al., "Spontaneous Calcium Transients".

20 Pétriz et al., "GABA_B subunits". Daniel Reyes-Haro, José Antonio Hernández-Santos, Ricardo Miledi, Ataulfo Martínez-Torres. "GABA_B selective antagonist tpmpa partially inhibits GABA-mediated currents recorded from neurons and astrocytes in mouse striatum". *Neuropharmacology*, 113 (2017): 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.10.024>. Labrada-Moncada et al., "GABA_A Receptors".

estriado. No obstante, la exposición prenatal al VPA perturba esta sintonía debido a una expresión disminuida de los receptores $GABA_A$.²¹

Figura 3. Coordinación motora y TEA.



Los estudios de coordinación motora en el modelo preclínico por exposición prenatal al VPA mostraron una latencia menor para sujetarse en la prueba de barras horizontales realizada en ratones adolescentes (30 días de edad). El voleibol es un deporte que demanda coordinación motora, lo que requiere una sincronización sensorial y neuromuscular precisa para ejecutar secuencias motoras de manera fluida. Las habilidades motoras suelen estar disminuidas en el TEA, lo que afecta la coordinación motora.

Impacto social

Nuestros estudios aportan conocimiento básico sobre la neurobiología celular del TEA asociada a los déficits sensoriomotores y la coordinación motora. El diagnóstico temprano de trastornos del neurodesarrollo es necesario para evaluar estrategias terapéuticas que podrían mitigar los déficits sensoriomotores y cognitivos observados en niños diagnosticados con TEA. La formación de recursos humanos especializados en trastornos del neurodesarrollo contribuirá para atender un problema de salud nacional que va en aumento. El costo de atención de la población diagnosticada con TEA en los Estados Unidos está estimado en aproximadamente dos mil millones de dólares, por lo que la implementación de protocolos terapéuticos podría reducir significativamente el gasto asociado

21 Saavedra-Bonilla et al., "Spontaneous Calcium Transients".

al tratamiento y cuidado de las personas diagnosticadas con TEA. Al respecto, la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo del Instituto de Neurobiología es pionera en tratamientos neurohabilitatorios y rehabilitación en neonatos prematuros, que incluyen intervenciones motoras, pediátricas, cognitivas, nutricias y psicopedagógicas. La inversión en este campo de la salud permitirá adaptar un enfoque similar para el tratamiento de infantes diagnosticados con TEA.

Agradecimientos

A las personas que colaboraron en el desarrollo de este proyecto: Dra. Berenice Soria-Ortiz, M. en C. Hugo Saavedra-Bonilla, Dr. Ragu Varman, Dr. Ataúlfo Martínez-Torres, Dr. Adán Hernández-Cortés, Dr. Abraham Cisneros-Mejorado, Dra. Edith Garay-Rojas, Dr. Rogelio Arellano-Ostoa. A Kasandra Reséndiz-Hernández, quien realizó las figuras de esta nota. El proyecto recibió financiamiento PAPIIT-UNAM (IN201915, IN205718, IN209121, IN214324) y Conahcyt-Secihti (166964; 360136; 319209).