

XVIII CONGRESO
AETAPI | SUMANDO
FORTALEZAS



LEÓN - 17, 18 Y 19 NOV 2016

AETAPI

Bases genéticas y neurobiológicas

Mesa redonda:

Retos actuales para el
conocimiento del autismo

José Ramón Alonso

jralonso.es

Universidad de Salamanca

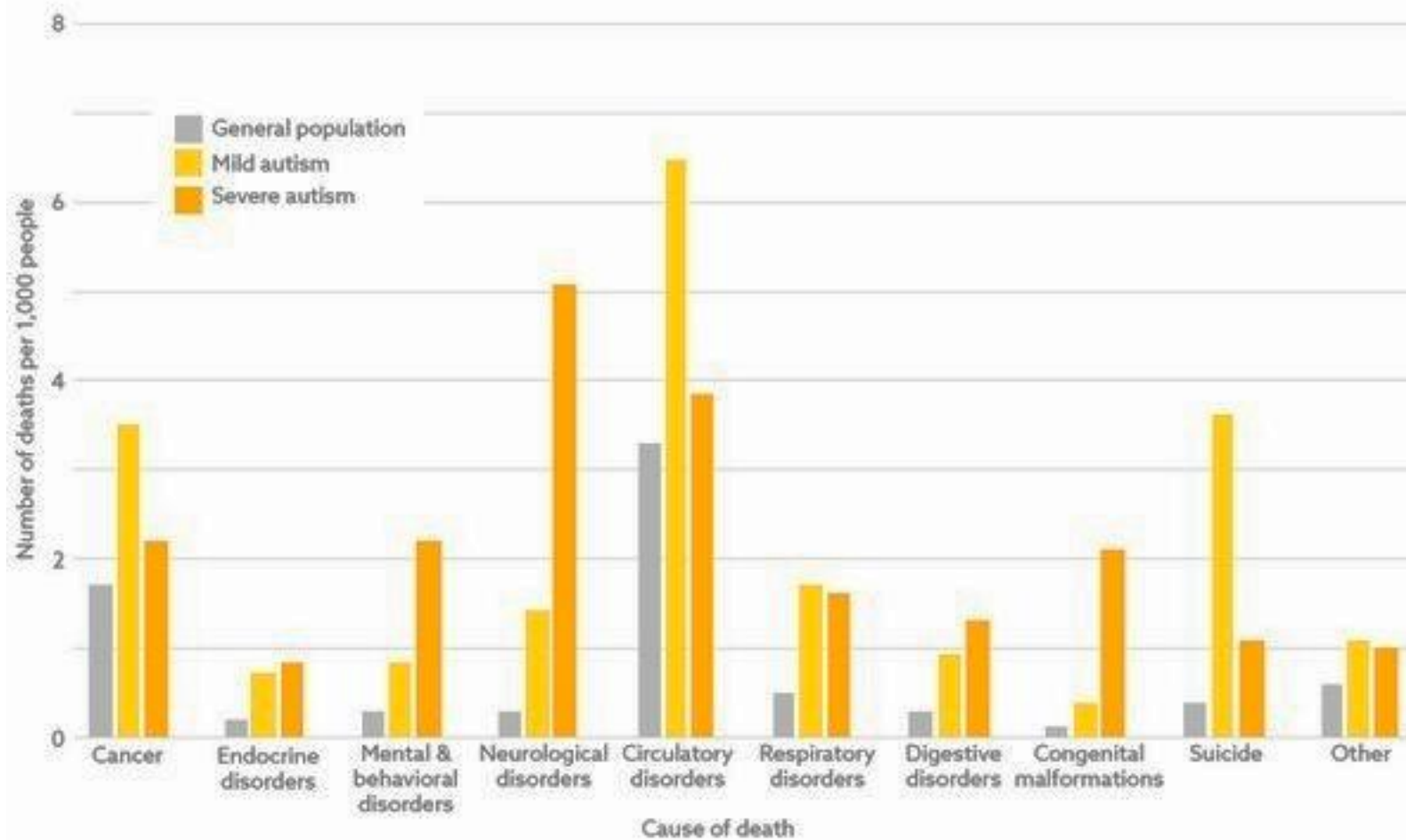
[@jralonso3](https://twitter.com/jralonso3)



Empecemos por las malas noticias

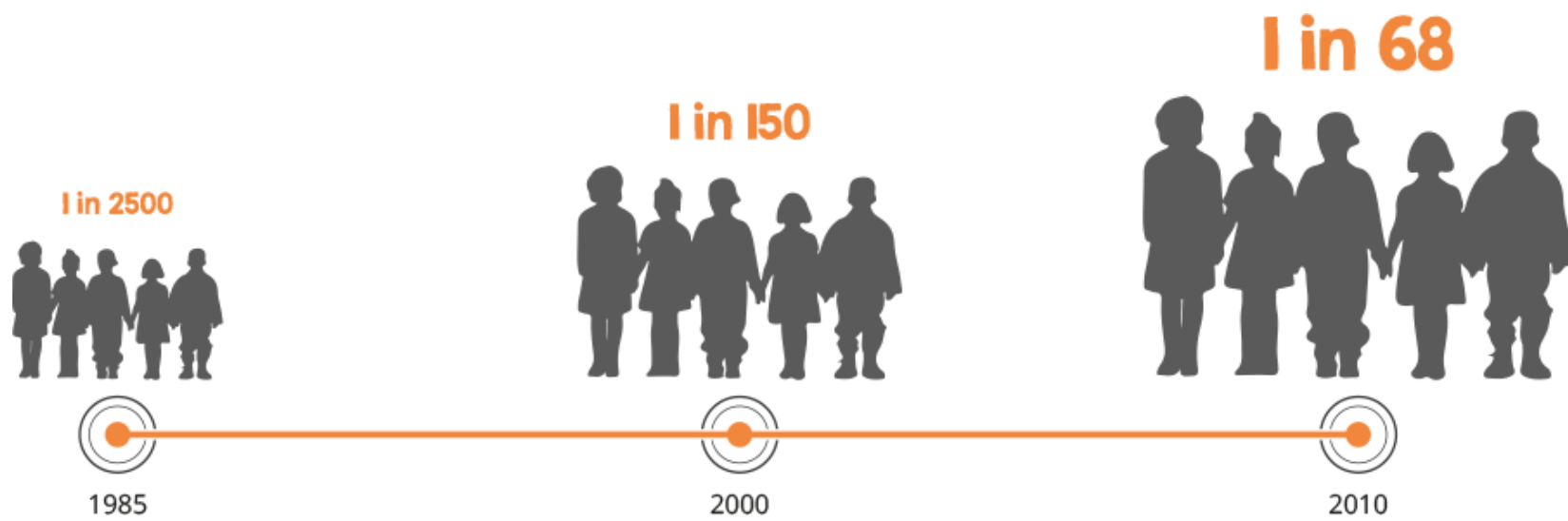
- No tenemos un marcador biológico
- No podemos hacer consejo genético
- No tenemos medicación eficaz para muchos síntomas y signos.
- Las personas con TEA viven menos

Premature death in autism

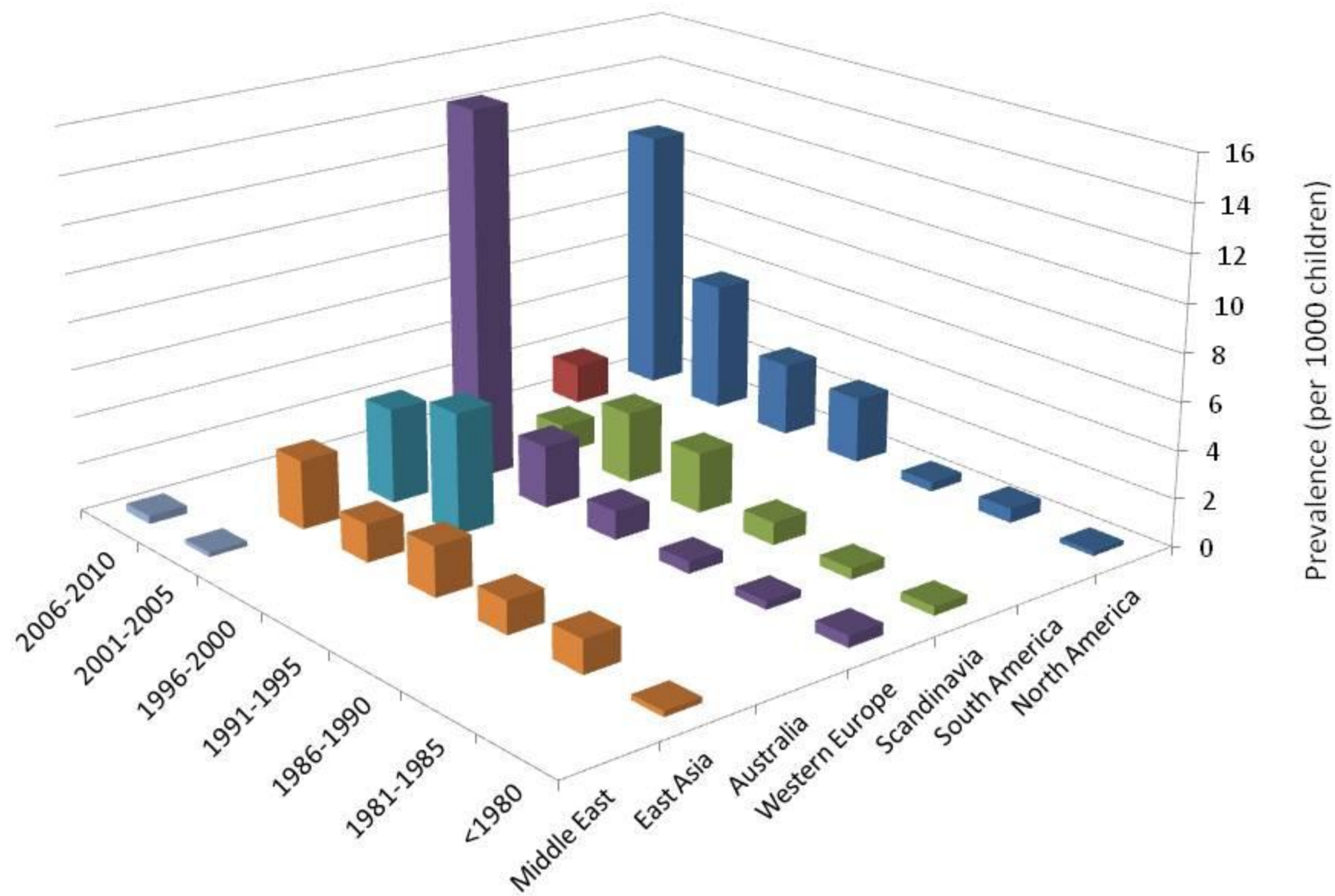


Empecemos por las malas noticias

- No tenemos un marcador biológico
- No podemos hacer consejo genético
- No tenemos medicación eficaz para muchos síntomas y signos.
- Las personas con TEA viven menos
- Los casos siguen aumentando



Estimated prevalence of autism in the world



Empecemos por las malas noticias

- No tenemos un marcador biológico
- No podemos hacer consejo genético
- No tenemos medicación eficaz para muchos síntomas y signos.
- Las personas con TEA viven menos
- Los casos siguen aumentando
- Caen en manos de desaprensivos

superaban los treinta y tres mil millones de dólares.¹⁷ Los estadounidenses consultan ahora a sus homeópatas, naturopatas, herboristas, acupuntores, quiroprácticos y maestros Reiki con más frecuencia de la que acuden a visitarse con sus médicos de cabecera.¹⁸ Hasta tres de cada cuatro niños autistas en Estados Unidos reciben algún tipo de tratamiento alternativo, con intervenciones dietéticas que suelen anteceder al diagnóstico.¹⁹

Poco después de visitar al niño...

« DIARREAS SALVAJES PROVOCADAS
POR ADITIVOS ALIMENTARIOS

SOLUCIONES A FIBRIOMIALGIA Y
FATIGA CRÓNICA »

AUTISMO, CAUSAS Y POSIBLES SOLUCIONES

agosto 23, 2012 por joseppamies

★★★★★ ⓘ 36 Votes

Parece ser que los componentes de algunas vacunas infantiles, aditivos químicos alimentarios, parásitos intestinales y de otras partes del cuerpo , contaminación por microondas emitidas por antenas de telefonía, etc , podrían entre otras, ser algunas de las causas.

COMO SE FABRICA EL MMS (DIÓXIDO DE CLORO) EN CASA

enero 25, 2013 por joseppamies

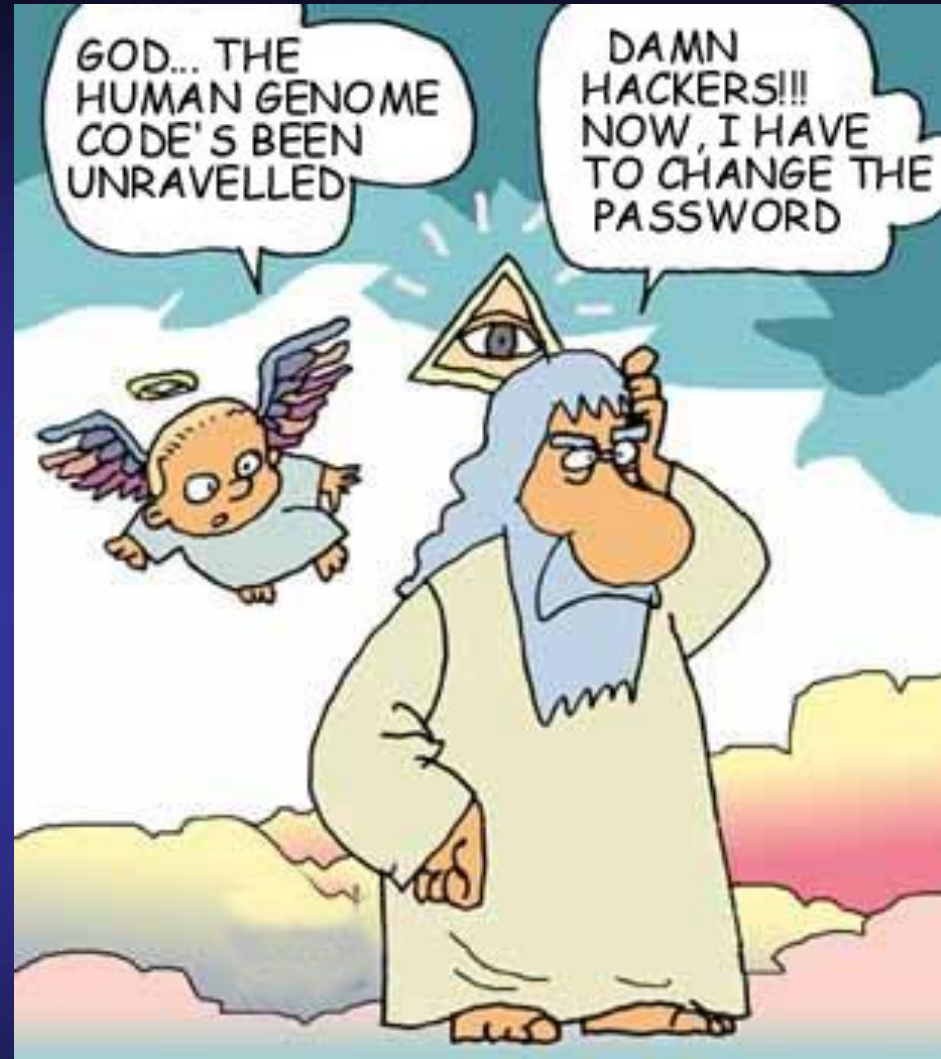
★★★★★ ⓘ 443 Votes

Genoma humano

- 20.000 genes

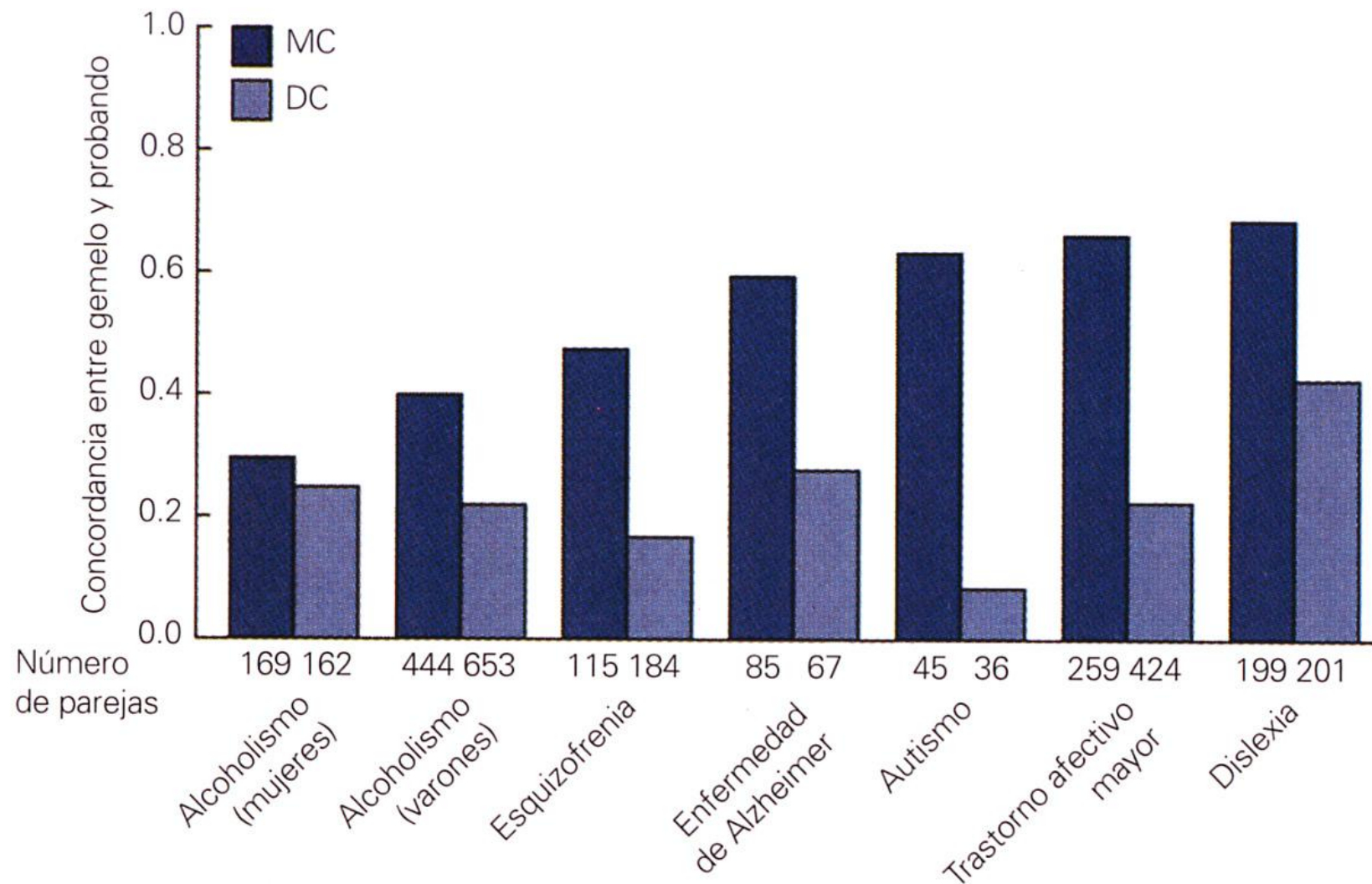
codificadores de
proteínas

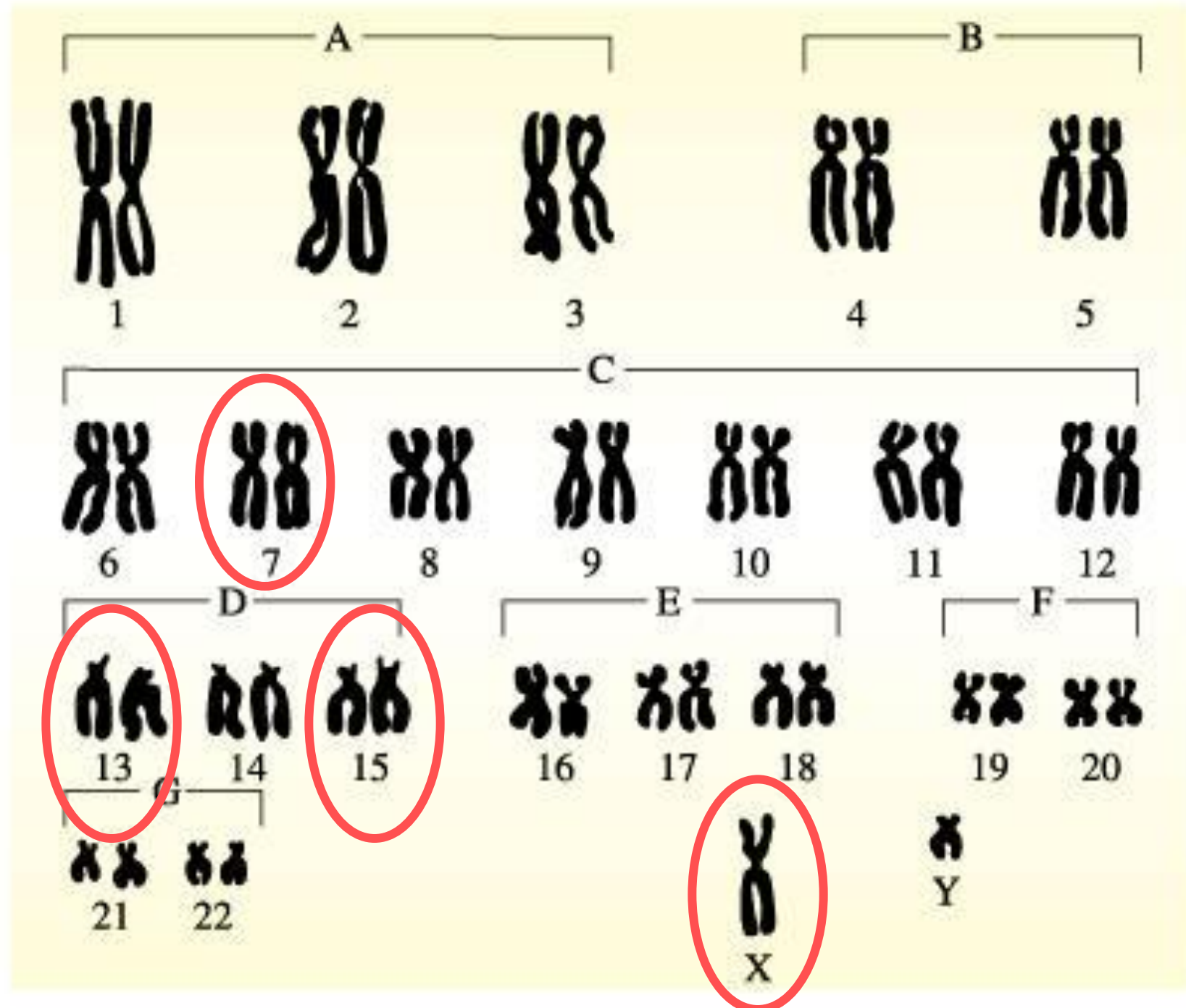
- Gen ARNm proteína
- Regulación compleja
- Relación con enfermedades





i0,9!



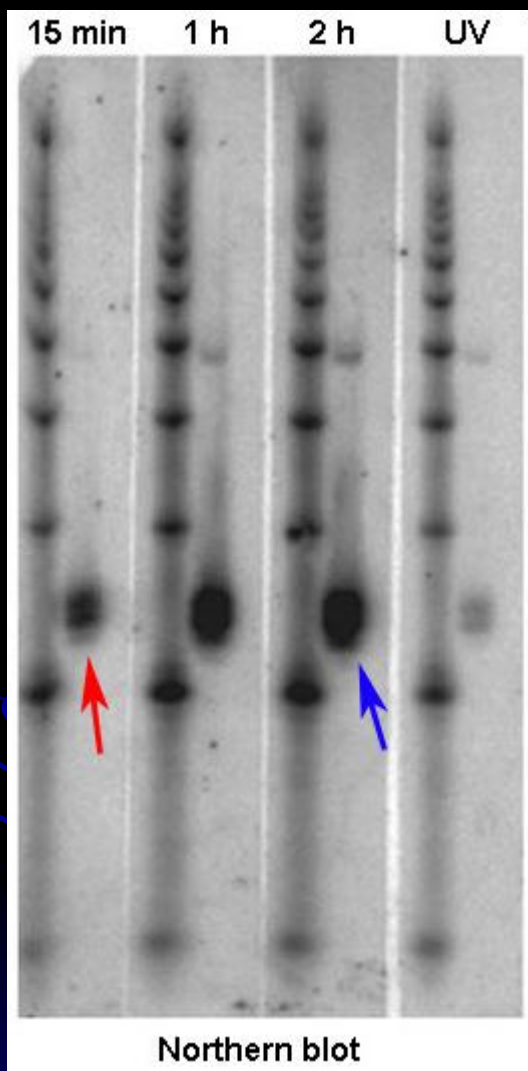


Dos ejemplos

- Síndrome de Rett
 - Gen MECP2
 - Codifica metil CpG binding protein 2 (represor transcripcional)
 - Fallo en la represión de miles de genes
- Síndrome de la X frágil
 - Gen FMR1
 - Codifica FMRP, una proteína ligante de ARN
 - Regulación anormal de un alto número de ARNm

Mutaciones en genes concretos

- HOXA1: Desarrollo del cerebelo y tallo cerebral. Solo es activo durante la embriogénesis precoz.
- MECP2: Estructura de la cromatina y expresión génica.
- WNT2: implicado en la dirección del destino de las células, hay varios WNT activos en el desarrollo del sistema nervioso.
- RELN: Regulación de la formación y organización del cerebro en el desarrollo fetal.
- SHANK3: Función sináptica
- NLGN4X: Función sináptica



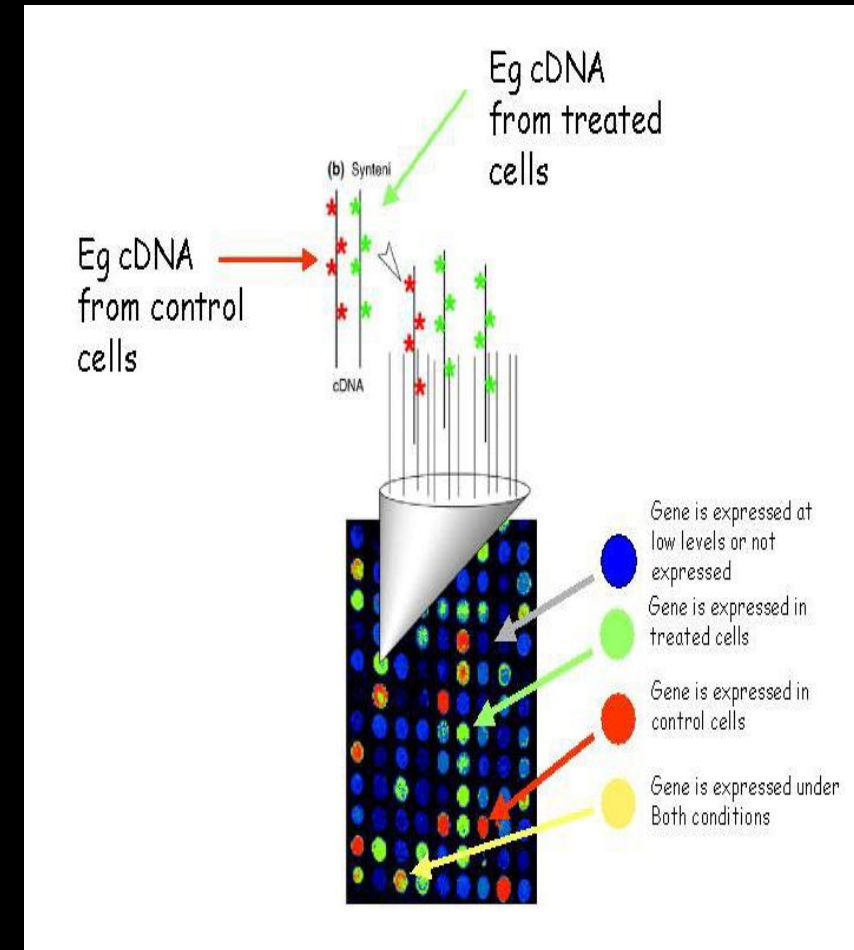
Cambios génicos con microarrays

- Aumento

- Fosfolipasa A2
- Receptor de glutamato AMPA
- Transportador de aminoácidos excitatorios 1 (EAAT1)

- Disminución

- Receptor de somatostatina 2
- Histidina decarboxilasa



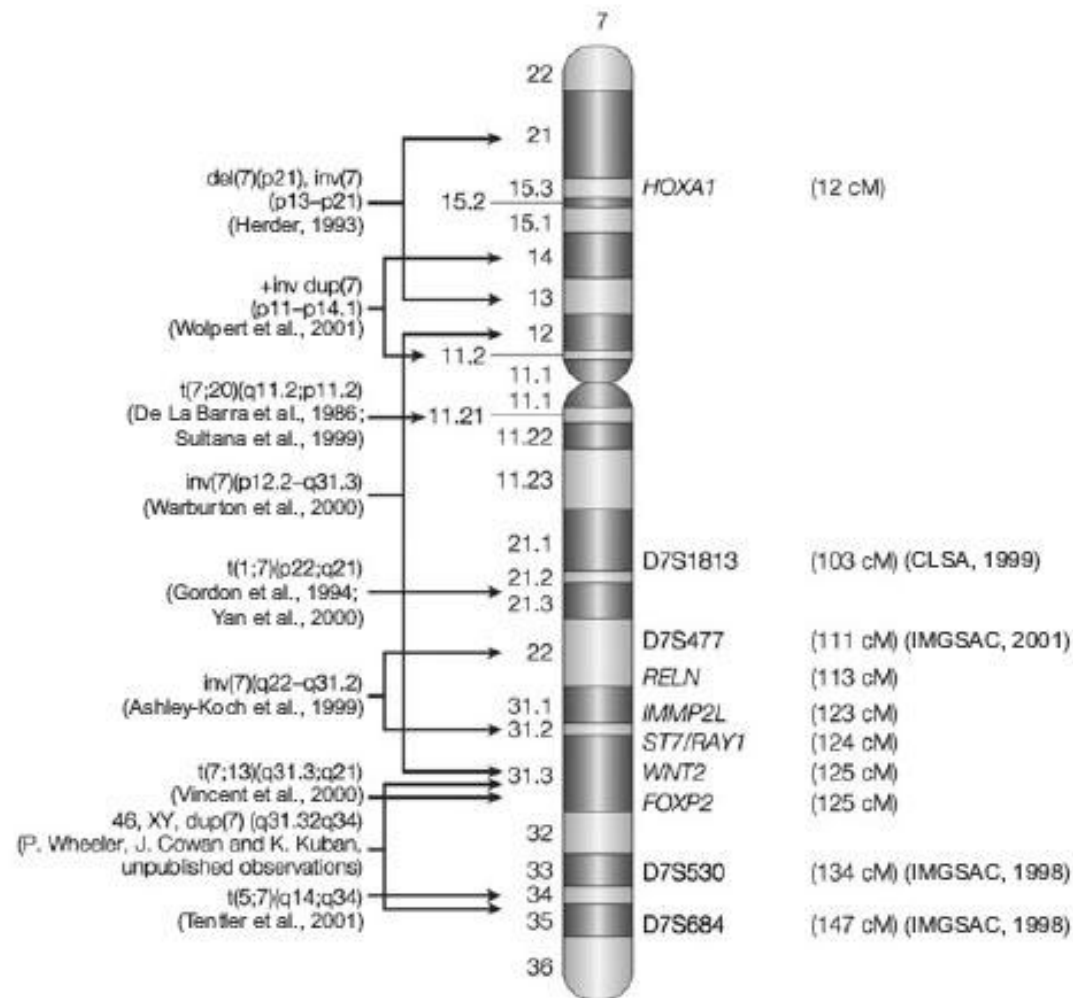
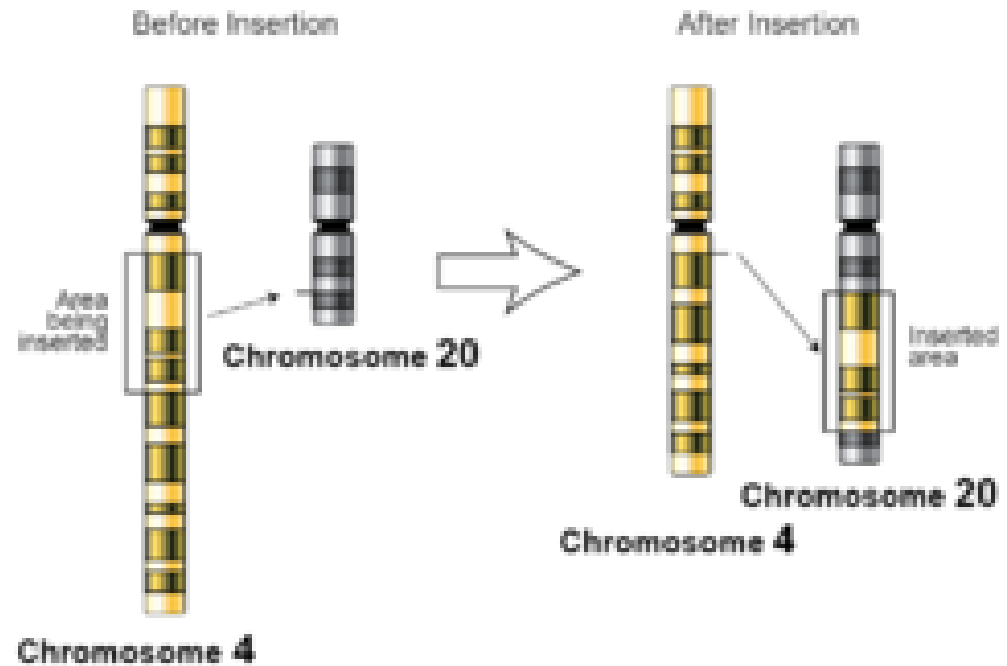
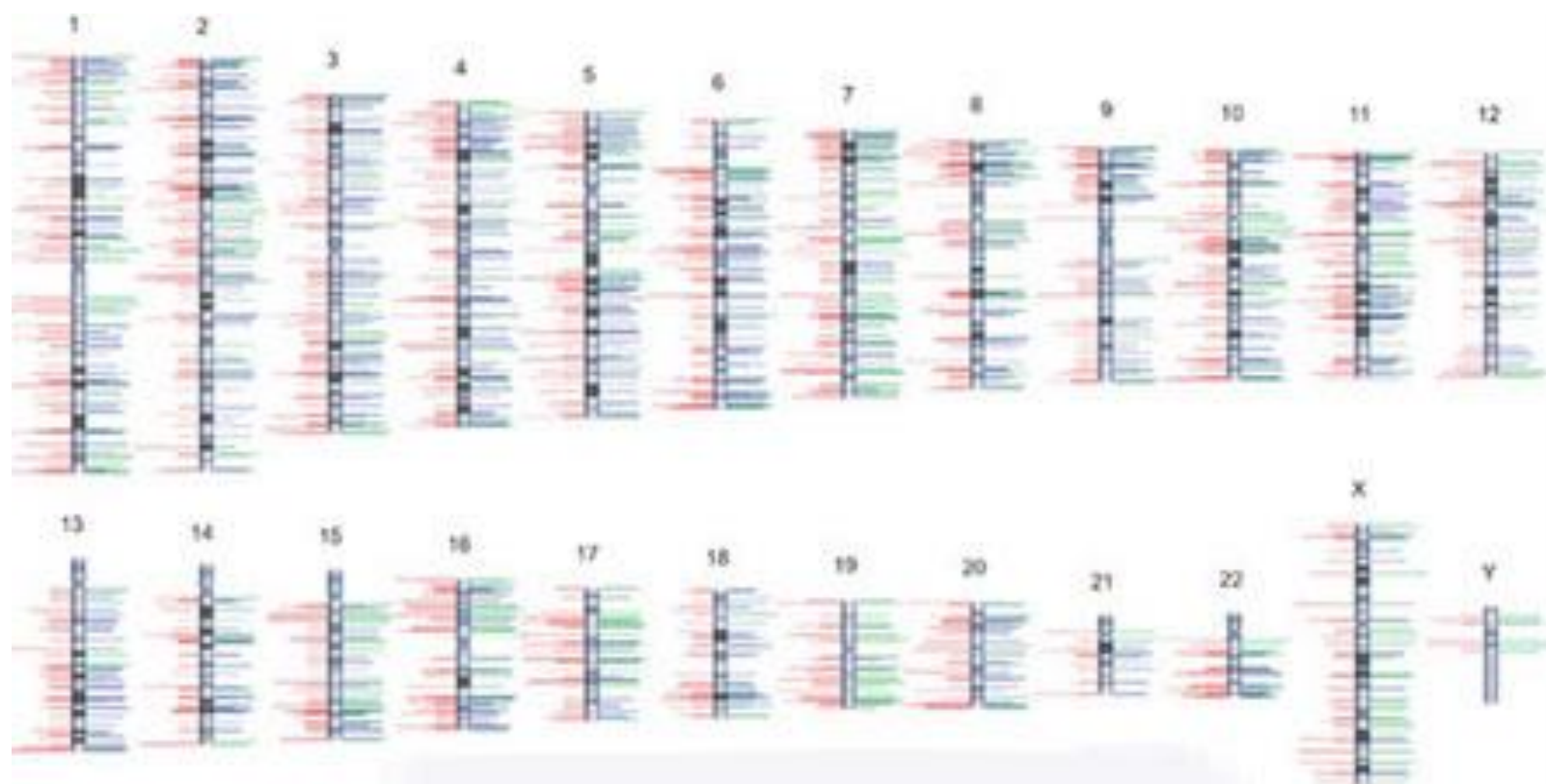


FIGURE 18.1. Regions of chromosome 7 that are implicated in autism. On the left are examples of reported cytogenetic abnormalities in autism probands. On the right are markers for which genome screens have obtained suggestive or significant LOD scores, as well as candidate genes under study. cM, centiMorgan; del, deletion; dup, duplication; *FOXP2*, forkhead box P2; *HOXA1*, homeobox A1; *IMMP2L*, inner mitochondrial membrane peptidase 2-like; inv, inversion; *RAY1/ST7*, suppression of tumorigenicity 7; *RELN*, Reelin; *WNT2*, wntless-type MMTV integration site family member 2. *Source:* Folstein and Rosen-Sheidley (2001). Reprinted by permission from *Nature Reviews Genetics*, copyright 2001 Macmillan Magazines, Ltd.

Variaciones en la estructura del genoma

- Inversiones
- Traslocaciones
- Delecciones
- Duplicaciones





— CNVR not associated with segmental duplications

— CNVR associated with segmental duplications

Call frequency

— 1

— 10

— 100

CNVR length

<10 kb —

100 kb —

1 Mb —

Un número sustancial
de los casos de TEA
están causados por
reorganizaciones
genómicas

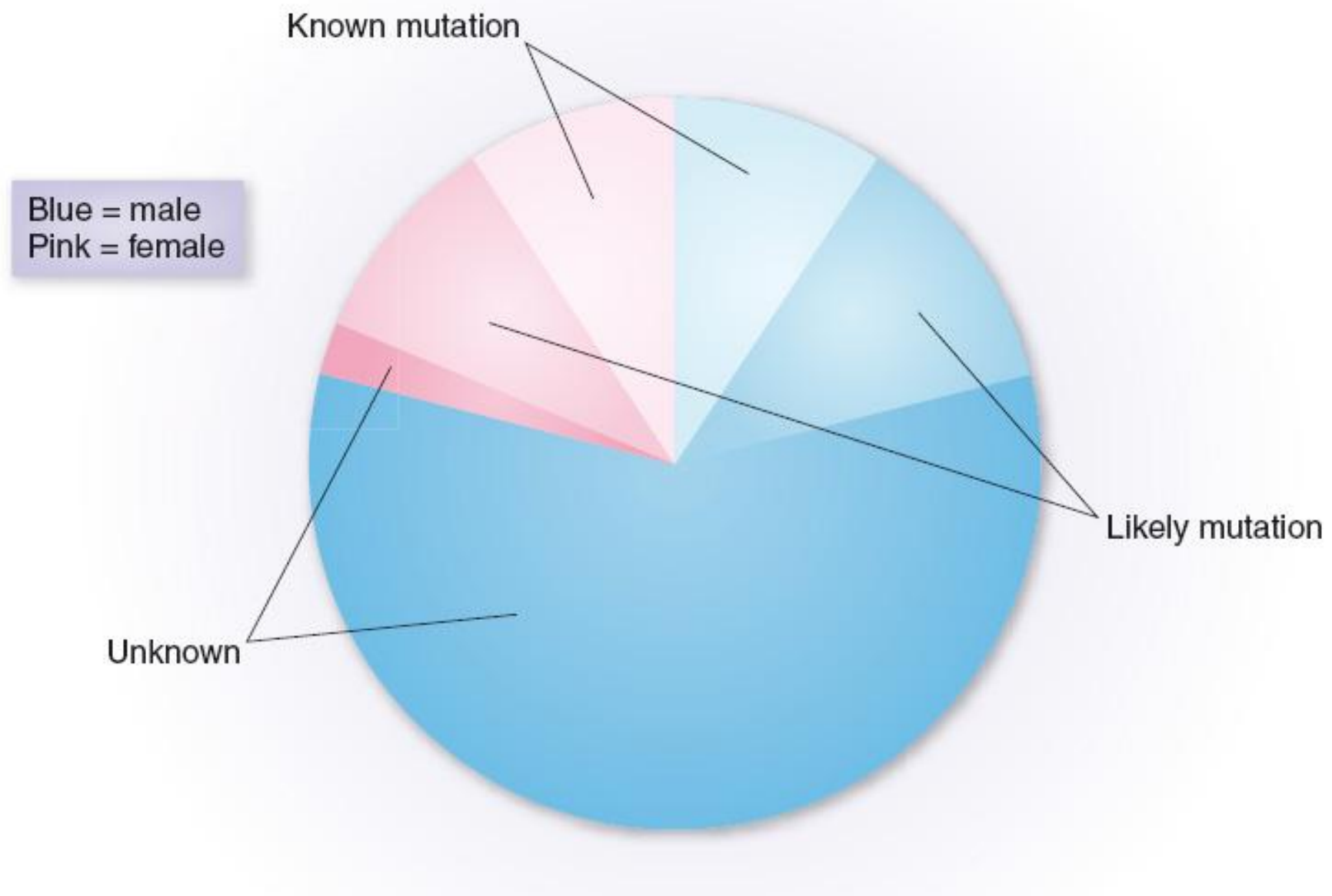
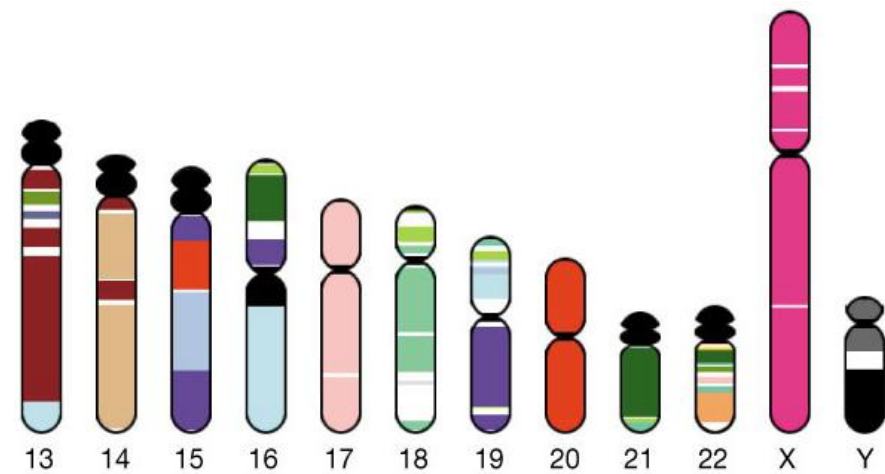
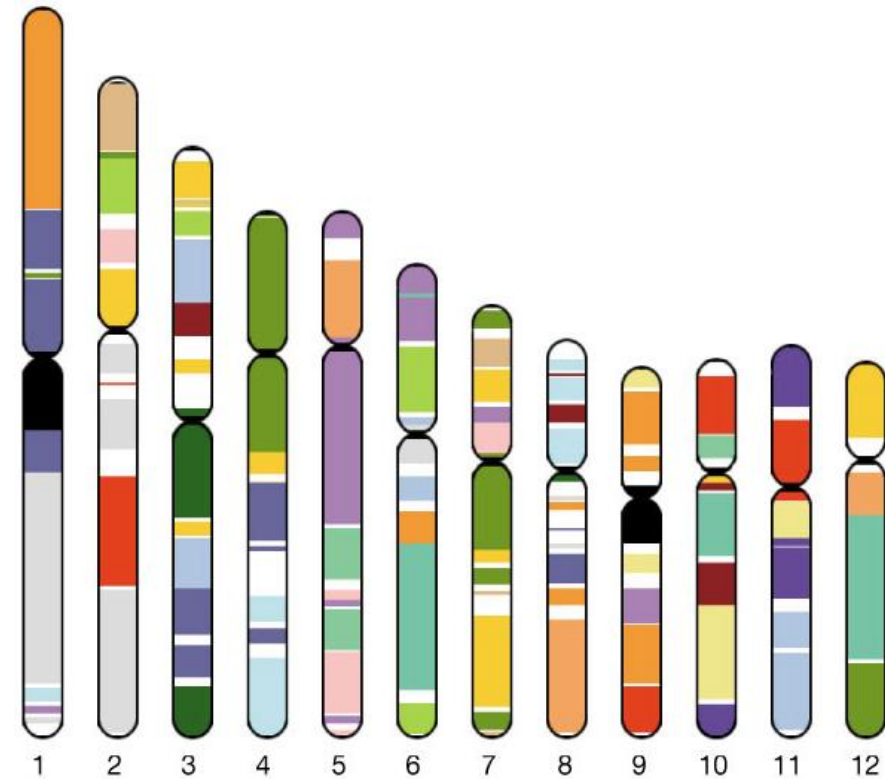
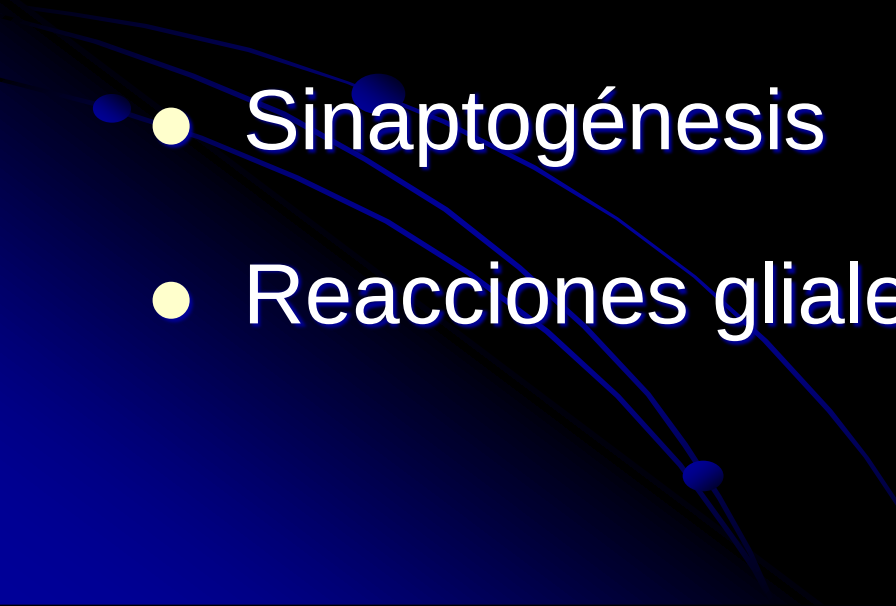
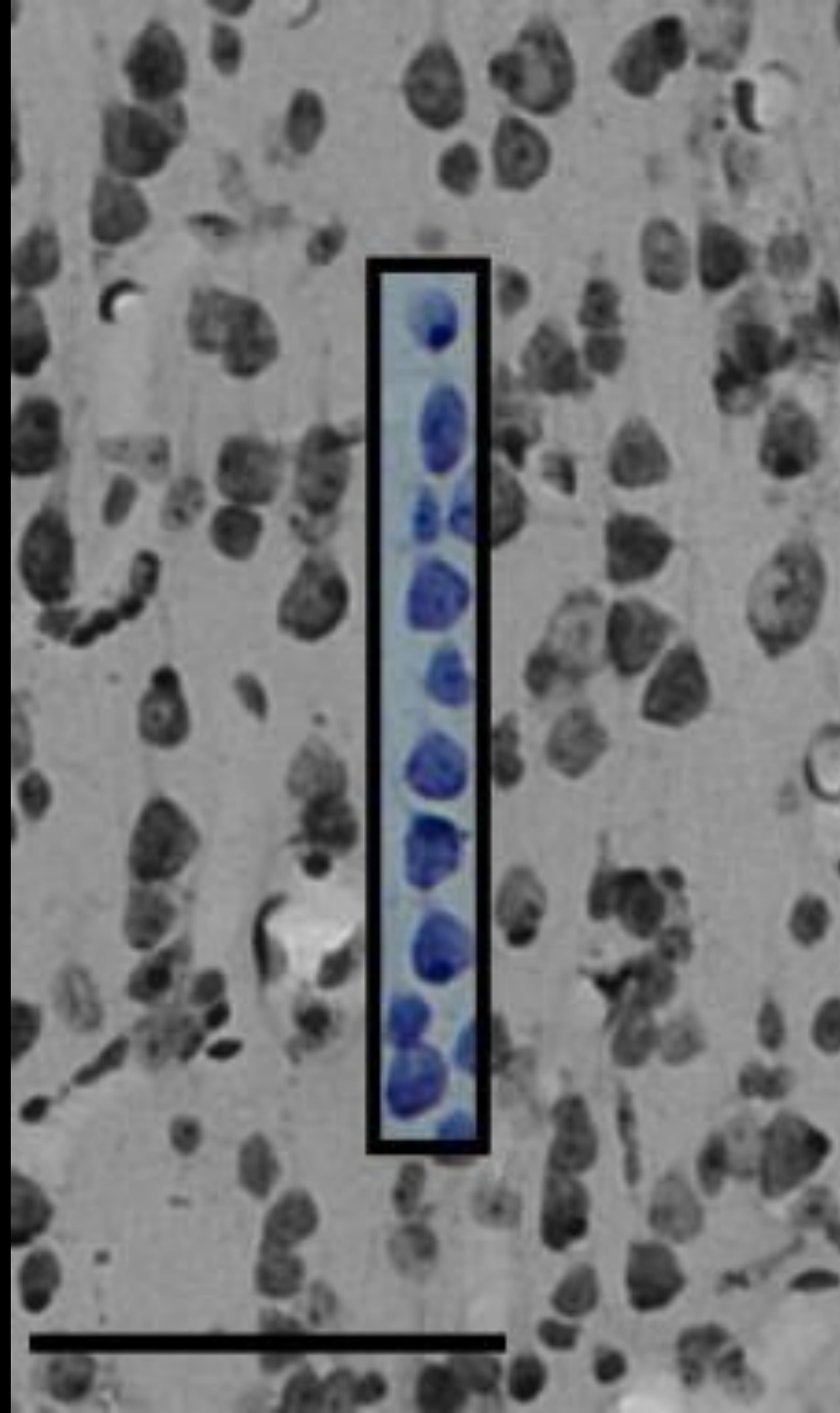


Figure 1 The causes of autism according to genetic contribution and sex, with females in pink sections and males in blue.

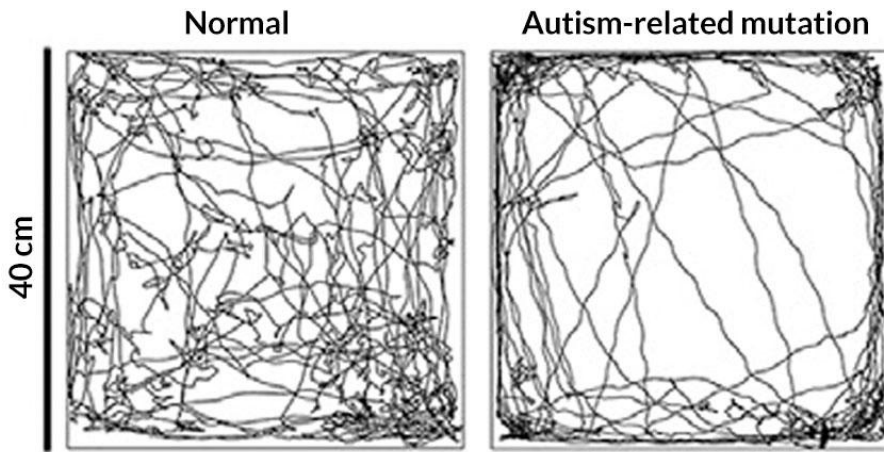


Procesos celulares afectados

- Neurogénesis postnatal
 - Neurodegeneración
 - Apoptosis
 - Sinaptogénesis
 - Reacciones gliales
- 



No solo es cerebro



Orefice et al. (2016)

Cell 190(1): 13 Junio de 2016

- Ratones mutantes con el gen *Mecp2*. Expresión solo en SNP
- Anomalías en neuronas de la piel.
- Tacto alterado
- Mayor ansiedad
- Menor interacción social
- Solo cuando los efectos se producen durante el desarrollo
- Restauración de un tacto normal.
- ¿Digestivo?

Resumen neuro

- El autismo es un trastorno neurobiológico, poligenético, que se inicia en el desarrollo temprano.
- Es multiorgánico aunque predomina una disfunción del SNC.
- Hay alteraciones en la conectividad cerebral, inter e intrahemisférica.
- Alto impacto en el funcionamiento cognitivo y neurológico: problemas en la integración de información y en la coordinación de sistemas neurales múltiples.



LA MEJOR MANERA
DE PREDECIR EL FUTURO

ES CREARLO

Una nueva genética

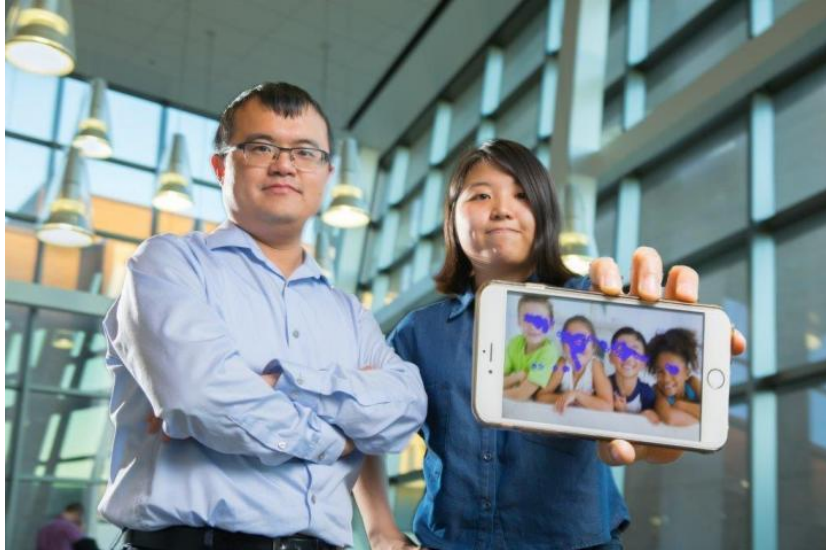


Arjun Krishnan
Universidad de Princeton

Nature Neuroscience 19(11): 1454-1462.
Noviembre de 2016

- Nueva metodología: Aprendizaje automático sobre un mapa funcional del cerebro generado a partir de miles de bases de datos genómicas.
- Análisis de todo el genoma (cien millones de interacciones entre genes)
- Genes candidatos: De 65 a 2500 (10%)
- La mayoría nunca han sido estudiados.
- Nuevos fármacos y tratamientos

App para detección temprana



Kun Woo Cho y su supervisor Wen Yao Xu
University de Buffalo

Wireless Health Conference
Noviembre de 2016

- Nueva metodología: Métrica Wasserstein de patrones visuales
- Eye tracking (focalizado vs. disperso)
- Escenas sociales
- Dificultades para entender las relaciones de la foto
- Acierto en el 93,96 %
- 54 segundos.
- No hace falta ser experto
- Detección temprana.

Validación de terapias

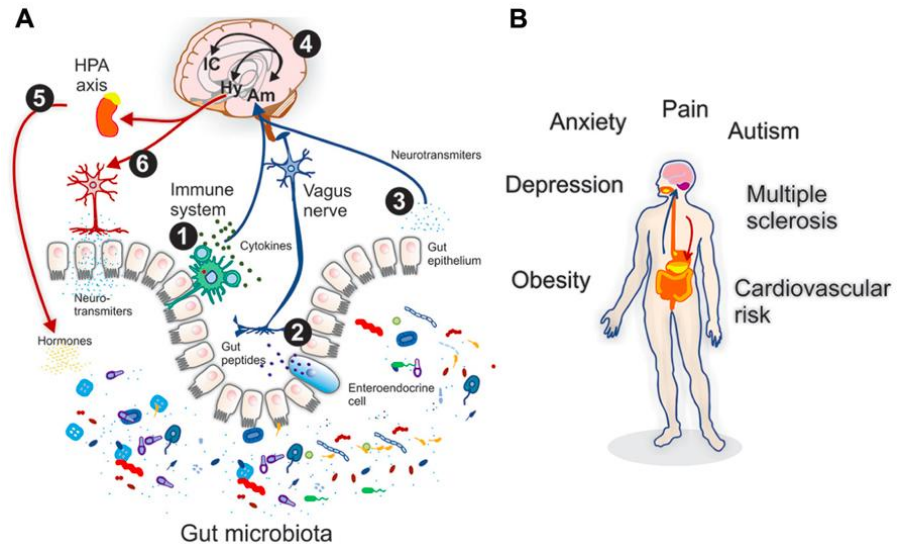


Louisa Harrison y su hijo Frank

Pickles et al. (2016)
Lancet Noviembre de 2016

- Nueva metodología: Programa PACT
- Videos de interacciones padres-hijo durante un año
- Supervisión por especialistas
- Juzgar el estado de ánimo y el nivel de respuesta. Variar el modo de interaccionar. No forzar
- Primero donde se demuestran mejoras persistentes para niños con autismo grave

Un nuevo órgano: el Microbiota

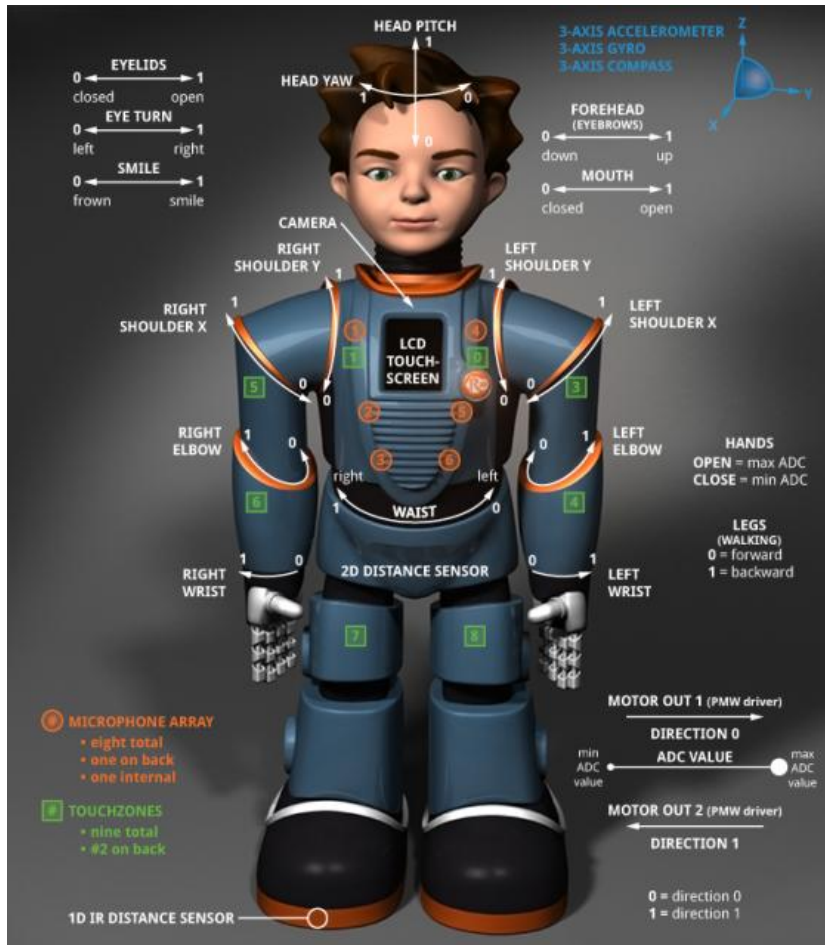


- Incremento de oxitocina
- Vía nervio vago

Buffinton et al. (2016)
Cell 165: 1762-1775.

- Mala nutrición y embarazo.
- Eje intestino-cerebro
- Alteraciones del microbiota materno
- Problemas gastrointestinales en niños con TEA
- Ratones con dietas ricas en grasa-alteraciones en el microbiota-alteraciones en el comportamiento-déficits sociales
- Trasplantes fecales-Reversión

Robots de asistencia social

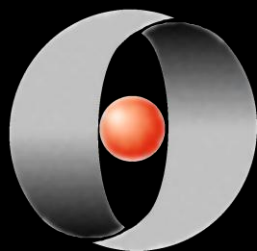


- Seis robots de asistencia social en desarrollo para el tratamiento de los niños con autismo.
- Los niños se sienten muy cómodos con ellos.
 - ❑ Vinculados sin sentirse abrumados.
 - ❑ Aumento de los niveles de atención.
 - ❑ Comportamientos sociales novedosos.
 - ❑ Imitación espontánea.
- Supervisión de un terapeuta





Universidad de Salamanca



Instituto de Neurociencias de Castilla y León

Mail: jralonso@usal.es

Blog: jralonso.es

Twitter: [@jralonso3](https://twitter.com/jralonso3)