

## AUTISMO. ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

VÍCTOR RUGGIERI

*Fundación Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica, caracterizado por una alteración cualitativa en la interacción social y la comunicación, asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas. La génesis del autismo no puede interpretarse a través de una sola teoría, tampoco podemos compartimentalizar áreas del cerebro como únicos responsables de la misma. Entre las bases neurobiológicas podemos incluir: déficit en el sistema de recompensa social, lo cual genera pobre iniciativa social; disfunciones y trastornos de la amígdala y el sistema de neuronas espejo, relacionadas al compromiso en la empatía y la cognición social; anormalidades en las minicolumnas relacionadas con la hiper-sistematización; fenómenos inflamatorios persistentes del sistema nervioso central relacionados a la microglía; alteraciones de los neuropéptidos como oxitocina, vasopresina y cortisol, que comprometen la socialización, y trastornos en la inhibición neuronal, expresados en disfunciones gabaérgicas en las interneuronas, vinculadas a conductas autistas, epilepsia y fenómenos sensoriales. La comprensión de las bases neurobiológicas del autismo son complejas y no existe un marcador biológico específico. Sin embargo, identificar procesos relacionados a la cognición social, mecanismos moleculares, inflamatorios, de neuromodulación y bases vinculadas a trastornos sensoriales son elementos fundamentales.

**Palabras clave:** autismo, neurobiología, neuronas espejo, minicolumnas, microglía, interneuronas

**Abstract** *Autism. Neurobiological aspects.* Autism is a neurodevelopmental disorder with a neurobiological basis, characterized by a qualitative disturbance in social interaction and communication, associated with restricted interests and stereotyped behaviors. The genesis of autism cannot be interpreted through a single theory, and we can't compartmentalize brain areas as the only ones responsible for it. Among the neurobiological bases we can include: deficit in the social reward system, which generates poor social initiative; dysfunctions and disorders of the amygdala and the mirror neuron system, related to compromised empathy and social cognition; abnormalities in the minicolumns related to hyper-systematization; persistent inflammatory phenomena of the central nervous system related to microglia; alterations of neuropeptides such as oxytocin, vasopressin and cortisol, which compromise socialization, and neuronal inhibition disorders, expressed in GABAergic dysfunctions in interneurons, linked to autistic behaviors, epilepsy and sensory phenomena. Understanding the neurobiological bases of autism is complex and there is no single explanation or specific biological marker. However, identifying processes related to social cognition, molecular, inflammatory, neuromodulation mechanisms and bases linked to sensory disorders are fundamental elements.

**Key words:** autism, neurobiology, mirror neurons, minicolumns, microglia, interneurons

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de base neurobiológica, caracterizado por una alteración cualitativa en la interacción social y la comunicación, asociado a intereses restringidos y conductas estereotipadas (DSM5-TR)<sup>1</sup> muchas veces asociado a disfunciones sensoriales.

Su prevalencia es uno cada 44 personas<sup>2</sup>, con un claro predominio en varones estimándose 4:1, aunque es probable que haya un subregistro en mujeres<sup>3</sup>.

La génesis del autismo no puede interpretarse a través de una sola teoría, tampoco podemos compartimentalizar áreas del cerebro como responsables únicos.

El autismo se entiende como el producto de alteraciones en el desarrollo de redes neuronales complejas, secundarias a fallas en la sinaptogénesis.

Sabemos que hay genes relacionados, factores ambientales y epigenéticos que juegan un rol en el desarrollo del mismo<sup>4</sup>.

En este trabajo se analizan aspectos neurobiológicos (estructurales, funcionales, moleculares, inmunológicos y fisiológicos) que guardan una estrecha relación entre el origen y la comprensión del mismo.

No se incluyen las bases genéticas ni epigenéticas.

A continuación, se puntualizan los hallazgos neurobiológicos que se analizan en este trabajo, intentando esencialmente realizar una correlación con los aspectos clínicos propios del autismo.

1. Déficit en el sistema de recompensa social
2. Disfunciones y alteraciones de la amígdala
3. El sistema de neuronas espejo, la imitación y su importancia en la empatía
4. Anormalidades en las minicolumnas
5. Factores inflamatorios, inmunológicos y de la microglía
6. Los neuropéptidos y su influencia en el autismo
7. Trastornos en la inhibición neuronal-interneuronopatías

### Déficit en el sistema de recompensa social

Los seres humanos somos seres sociales, al nacer satisfacemos nuestra ansiedad y disgusto con recompensas como estar en brazos o recibir alimento.

Al amamantarnos tenemos la mirada dirigida a los ojos de nuestra madre, nuestro primer estímulo social relacionado al reconocimiento de emociones.

Podemos identificar dos grandes respuestas y sistemas de recompensa: el social y el no social.

La recompensa social se relaciona al reconocimiento y valoración de estímulos como observación de sonrisa, afecto, etc.

Mientras la recompensa no social jerarquiza elementos como ver girar un objeto, armar rompecabezas, etc.

Todos estamos preparados en mayor o menor medida para responder a ambos estímulos, el simple ejemplo de respuesta a la recompensa social (sonrisa, afecto) relacionada con un beneficio no social (recibir un regalo que da alegría) nos permite entender que ambos sistemas están en sintonía.

El sistema de recompensa (SR) parece ser la base de la cognición social y es fundamental un correcto equilibrio entre ambas respuestas.

Una baja respuesta a una recompensa social y una mayor a objetos (ej.: mirar estructuras, dibujos, etc.) generará una menor cognición social y ésta es una de las hipótesis relacionadas al autismo y su inadecuado interés social.

Justamente, las personas con autismo parecen sentir y percibir una mayor recompensa a estímulos no sociales que sociales, lo cual los lleva justamente a un menor interés en las personas.

El circuito de recompensa está conformado por el área tegmental ventral, el núcleo acumbens y la corteza prefrontal, los cuales se activan frente a situaciones de agrado y recompensa mediando como neurotransmisor la dopamina.

Supekar y col.<sup>5</sup> estudiaron la respuesta del circuito de recompensa en 82 niños con autismo y 27 típicos entre 7 y 13 años. Al hacerles mirar breves películas con su actividad motora favorita y otras con escenarios sociales, los niños con autismo activaban mucho más el área de

recompensa cuando miraban videos con sus actividades favoritas mientras los de desarrollo típico activaban por igual ante ambos tipos de películas. Incluso se observaron menos fibras nerviosas en los tractos que conforman el circuito de recompensa en el área tegmental ventral y el núcleo acumbens y una menor sincronía en su activación cuando les mostraban caras que cuando veían objetos<sup>5</sup>.

Complementariamente, el cuerpo estriado cumple un rol fundamental en el SR, procesa las señales de la corteza sobre los objetivos deseados e impulsa a neuronas de los ganglios basales a iniciar acciones para lograr esos objetivos.

Los autistas muestran una actividad inusualmente baja en el cuerpo estriado cuando completan tareas que ofrecen una recompensa social, teniendo además conexiones débiles con las regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de la recompensa<sup>6</sup>.

### Disfunciones y alteraciones de la amígdala

Ubicada en el sistema límbico, es fundamental en el aprendizaje emocional y su regulación.

En personas con autismo se han identificado déficits en el reconocimiento facial, en la detección de expresiones de emoción, en la mirada egocéntrica y en la lectura de los ojos<sup>7</sup>.

Todos estos hallazgos están relacionados con disfunciones de la amígdala<sup>7</sup>.

El autismo es la expresión de un compromiso en la cognición social, relacionado a un déficit en la empatía, muchas veces secundario a una pobre comprensión de emociones.

Las emociones son eventos psicológicos que influyen en nuestra conducta. La regulación de las emociones tendrá gran influencia en nuestra conducta social y se manifestará a través de reacciones autonómicas, del comportamiento y expresiones faciales.

En resumen, el defecto en la percepción de expresiones faciales comprometerá la percepción de las emociones.

Las dificultades en la percepción de caras y emociones, generaría la imposibilidad de inferir segundas intenciones, comprender miradas, deseos y conductas de los otros, comprometiendo así la empatía y el desarrollo de la teoría de la mente (TM)<sup>7</sup> afectando la conducta social.

Estudios de resonancia magnética funcional (RMf) en personas autistas, demostraron falta de activación de la amígdala derecha y menor activación en el giro fusiforme, la amígdala y giro occipital<sup>7</sup> en respuesta al estímulo social, en relación con la percepción de la mirada de la cara, en especial de los ojos<sup>7</sup>.

Seguin y col. en 2021<sup>8</sup> examinaron los núcleos de la amígdala en 15 adolescentes con autismo y los compararon con un grupo control, detectando que el grupo

de personas autistas tenía volúmenes más grandes del complejo de la amígdala basolateral (BLA por sus siglas en inglés) comparados con el grupo control, este mayor tamaño se asoció con peores puntuaciones de interacción social recíproca en la Entrevista para Diagnóstico de Autismo-Revisada (ADI-R).

Complementariamente, el aumento de tamaño del núcleo medial, predijo negativamente los dominios de comunicación en la Escala de Observación para Diagnóstico de Autismo (ADOS-G).

La maduración del núcleo central se asoció con el dominio de comportamientos repetitivos en el ADOS-G<sup>8</sup>.

### **El sistema de neuronas espejo, la imitación y su importancia en la empatía**

Las neuronas espejo (NE) se encuentran en la parte inferior de la corteza frontal, póstero-inferior del giro frontal, la corteza ventral pre-motora adyacente y la rostral inferior del lóbulo parietal, mientras que la observación del evento se inicia en el sulco temporal superior conformándose así el circuito de la imitación<sup>9</sup>.

Se activan al realizar una acción y con una intensidad 50% menor solo al observarla<sup>9</sup>.

Su activación ante un movimiento simulado se produce si previamente se observó la acción en forma efectiva y contextualizada, con el sentido de dicha acción.

Las NE están relacionadas con la imitación y la corporización, por ejemplo de acciones o emociones<sup>10</sup>.

La imitación es fundamental para el desarrollo de pautas sociales. Podemos imitar gestos, expresiones faciales y acciones. Los seres humanos tienden a imitarse unos a otros socialmente. Es así que no desentonan, se reconocen socialmente y empatizan<sup>11</sup>.

Las mujeres con autismo realizan un gran esfuerzo para imitar situaciones, camuflando sus déficits, para así “encajar” mejor socialmente y pasar desapercibidas, lo cual les resulta muy estresante<sup>3</sup>.

Este es posiblemente uno de los factores que dificulta su diagnóstico, genera un subregistro en las mismas y una peor evolución emocional<sup>3</sup>.

### **Disfunciones cerebrales que comprometen la empatía**

La empatía es la capacidad de experimentar lo que otros experimentan siendo capaces de atribuir estas experiencias compartidas a los otros y no a sí mismos.

Nos permite entender los estados mentales del otro, sintiendo lo adecuado a su estado mental.

Como ejemplo, al ver una persona triste entenderemos su estado mental y actuaremos en consecuencia, aunque probablemente nuestro sentimiento no sea de tristeza sino de compasión.

Justamente, los precursores de la empatía son la mimetización y el contagio emocional, relacionado a la posibilidad de imitar y sentir y consecuentemente desarrollar empatía y compasión.

Como vemos, la empatía es un elemento fundamental en nuestra habilidad social.

Diversos estudios funcionales en personas con autismo, han demostrado baja o anormal respuesta en los circuitos de empatía, de acuerdo a las pruebas realizadas.

Los niños con autismo tienen baja reactividad en la mayoría de las áreas de los circuitos de la empatía, que varían de acuerdo con las pruebas realizadas y el paradigma utilizado<sup>9, 12</sup>.

Se ha detectado reducción de la actividad en la corteza prefrontal dorsomedial, el opérculo frontal, la amígdala y la ínsula anterior al juzgar sobre las características de las intenciones, motivos o estados mentales de un personaje de una historia simple, incluso al tratar de inferir lo que la persona piensa o siente (decodificando la expresión alrededor de sus ojos)<sup>9, 12</sup>.

Otro hallazgo es el procesamiento atípico en el área posterior del sulco temporal superior y la amígdala, ante observación de caras y emociones y menor actividad al solicitarles que imiten expresiones faciales emocionales en el opérculo frontal y giro frontal inferior<sup>7</sup>.

Las personas con autismo frecuentemente muestran dificultades para ‘ponerle palabras’ a sus propios sentimientos, fenómeno denominado ‘alexitimia’.

Incluso al observar una imagen, con alta carga emocional, muestran menor actividad durante esta introspección en la corteza cingulada posterior, el polo temporal y el área dorsal de la corteza prefrontal, en esta última también observada al intentar leer la mente de los otros<sup>9</sup>, lo cual explicaría, en parte, la afectación en el desarrollo de la teoría de la mente.

### **Anormalidades en las minicolumnas**

El “sistema” cortical está conformado por módulos (unidades funcionales de la corteza), minicolumnas, minicolumnas múltiples, macrocolumnas y redes a gran escala.

Las minicolumnas son unidades básicas de procesamiento, ubicadas entre las capas 2 y 6 del neocórtex, contienen 250 neuronas y son verdaderos microprocesadores<sup>13</sup>.

Se ha detectado en cerebros de personas autistas mayor número de minicolumnas, siendo las mismas más pequeñas, con menor número de neuronas en cada una, aunque manteniendo el número total de las mismas, especialmente en la corteza prefrontal, habiendo además menos espacio en áreas de proyecciones inhibitorias (Gabaérgicas)<sup>13</sup>.

Estas minicolumnas anormales alteran la conformación de los módulos, su funcionamiento y la generalización.

Esto podría desencadenar mayor especificidad y menor proyección o generalización y explicar (entre otras causas) los intereses restringidos, conductas estereotipadas, preferencias sensoriales, el no poder inhibir conductas, lo que llevaría a la tendencia a sistematizar.

El autismo sería el producto de la hiperconectividad focal, lo cual generaría déficit en el proceso de información, y se relacionaría con la hipersistematización, manifestándose con tendencia a analizar objetos y eventos para comprender su estructura, predecir futuras conductas, obsesiones, conductas repetitivas, intereses restringidos, etc.<sup>9</sup>

Esta hipersistematización puede expresarse en diversos sistemas de acuerdo al nivel mental y a sus intereses<sup>9</sup>, lo cual podría estar relacionado a la afinidad de los autistas por sistemas técnicos, fenómenos naturales, numéricos, colecciones, obsesiones por temas específicos, etc.

### Factores inflamatorios, inmunológicos y la microglía

Las microglías son células neurogliales con capacidad fagocitaria y de soporte, que forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central<sup>14</sup>.

La microglía no neuronal es fundamental durante el desarrollo del cerebro, la homeostasis y la plasticidad. Su anormal activación, por fenómenos inflamatorios, puede generar trastornos del neurodesarrollo y neuropsiquiátricos<sup>14</sup>.

La microglía se activa ante la inflamación, la cual puede ser el resultado de una infección, de circunstancias metabólicas, (ej.: diabetes), por prematuridad o incluso otros eventos neonatales, por ejemplo, el dolor<sup>15</sup>.

En niños con autismo se han detectado procesos inflamatorios constantes en diferentes regiones cerebrales, con activación de microglía, lo cual permite inferir que el cerebro autista no solo está "cableado" de una manera diferente, sino que también la neuroinflamación es parte del problema<sup>16</sup>.

De hecho, se identificaron fenómenos neuroinflamatorios activos en la corteza cerebral, en la sustancia blanca y en el cerebelo de pacientes autistas, con activación de células de la microglia y de astrocitos<sup>16</sup>.

Las proteínas encontradas sugieren que el propio sistema inmunitario del cerebro (no anomalías inmunes del exterior) y el proceso inflamatorio serían los que inician y mantienen mecanismos crónicos de disfunción en el sistema nervioso central<sup>16</sup>.

El análisis del genoma ha permitido identificar alteraciones en genes que se expresan en la microglía, incluyendo marcadores del estado inflamatorio<sup>16</sup>.

Todos estos procesos inflamatorios pueden producir cambios epigenéticos, con modificación de la expresión de genes que afectan la sinaptogénesis<sup>4</sup>.

### Los neuropéptidos y su influencia en el autismo

La oxitocina (OT), la vasopresina (V) y la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) tienen acción sobre el sistema nervioso central.

La OT, conocida como la hormona del placer o socialización, aumenta su secreción durante el parto, el amamantamiento, etc. e incrementa la interacción social y la relación entre madres e hijos. Se ha detectado bajos niveles sanguíneos de OT en personas con autismo y mejoría de la alerta social ante su administración por vía nasal<sup>17</sup>.

El gen que codifica el receptor de la arginina vasopresina (AVP) se ha relacionado con el autismo y el comportamiento social<sup>18</sup>.

La CRH estimula la liberación de cortisol por la médula adrenal y en niños con autismo se ha observado respuesta disminuida al cortisol a factores estresantes sociales comparado con controles<sup>18</sup>.

### Trastorno en la inhibición neuronal. Interneuronopatías

Las interneuronas se encuentran en el sistema nervioso central, son verdaderos neuromoduladores que reciben, procesan y envían mensajes a la totalidad del organismo.

A través del sistema GABA y la glicina coordinan la actividad de las neuronas, silenciándolas o activándolas de manera simultánea, dando lugar a un correcto procesamiento de la información por balance entre inhibición y excitación neuronal.

Generan una verdadera sincronización, facilitando la plasticidad a través de la sinaptogénesis y "la poda sináptica" de los circuitos neuronales, durante la vida post-natal, siendo fundamental en el normal funcionamiento del córtex prefrontal y del sistema corticolímbico,

Un desbalance entre esta excitación-inhibición puede aparecer en enfermedades como la epilepsia.

Esto nos permite inferir que las "interneuronopatías" juegan un rol importante en el autismo y la epilepsia, por ejemplo, en el síndrome de Dravet, producido por una mutación en el gen que codifica el canal de sodio de las interneuronas GABAérgicas, que presenta epilepsia y conductas autistas<sup>19</sup>.

Las alteraciones en el mantenimiento de las sinapsis excitadoras, la plasticidad sináptica y la depresión a largo plazo, se relacionan a una disfunción en la señalización GABAérgica y contribuyen a la aparición de comportamientos autistas.

La detección de una disminución de la expresión cortical de GAD67/GAD65 en cerebros de un grupo de pacientes con autismo, sugiere una disfunción inhibitoria.

Un hallazgo interesante ha sido la hipersensibilidad en las vibrisas de ratones que padecen la ausencia del gen *SHANK3*, causante en los humanos del síndrome de Phelan-McDermid (delección 22q13), entidad que asocia trastornos del neurodesarrollo, autismo y compromiso sensorial, debido a alteraciones en la sinaptogénesis en interneuronas inhibitorias vía GABA<sup>20</sup>.

Esta podría ser una interesante explicación de la base neurobiológica de ciertas disfunciones sensoriales en el autismo.

## Conclusiones

La comprensión de las bases neurobiológicas del autismo es compleja y no existe una única explicación que permita abarcar toda la clínica, ni se conoce un marcador biológico específico. Sin embargo, poder identificar procesos relacionados a la cognición social, a los mecanismos moleculares, inflamatorios, de neuromodulación y las bases moleculares relacionadas a trastornos sensoriales son fundamentales.

Seguramente, en los próximos años partiendo de modelos clínicos y genéticos bien definidos, podremos ajustar más claramente las bases neurobiológicas, moleculares, genéticas y epigenéticas, comprendiendo cada signo o síntoma a un proceso biológico subyacente.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed.-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association 2022.
2. CDC Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years -Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites. United States, 2020.
3. Ruggieri VL, Arberas CL. Autismo en mujeres: aspectos clínicos, neurobiológicos y genéticos. *Rev Neurol* 2016; 62: S21-6.
4. Ruggieri V, Arberas C. Mecanismos epigenéticos involucrados en la génesis del autismo. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: (Supl. I): 48-53.
5. Supekar K, Kochalka J, Schaer M, et al. Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain* 2018; 141: 2795-805.
6. Fucillo M. Striatal circuitry as a common node for autism pathophysiology. *Front Neurosci* 2016; 10: 1-19.
7. Ruggieri V. La amígdala y su relación con el autismo, los trastornos conductuales y otros trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2014; 58 (supl.1): 137-48.
8. Seguin D, Pac S, Wang J, Nicolson R, Martinez-Trujillo J, Duerden E. Amygdala subnuclei development in adolescents with autism spectrum disorder: association with social communication and repetitive behaviors. *Brain Behav* 2021; 11: e2299.
9. Ruggieri VL. Empatía, cognición social y trastornos del espectro autista. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): 13-21.
10. Aziz-Zadeh L, Wilson S, Rizzolatti G, Iacoboni M. Congruent embodied representations for visually presented actions and linguistic phrases describing actions. *Curr Biol* 2006; 16: 1818-23.
11. Monk CS, Weng SJ, Wiggins JL, et al. Neural circuitry of emotional face processing in autism spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 105-14.
12. Silani G, Bird G, Brindley R, Singer T, Frith C, Frith U. Levels of emotional awareness and autism: an fMRI study. *Soc Neurosci* 2008; 3: 97-112.
13. Casanova M, El-Baz A, Kamat S, et al. Focal cortical dysplasias in autism spectrum disorders. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 67.
14. Prinze M., Prillier J. Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15: 300 -12.
15. Tay T, Béchade C, D'Andrea I, et al. Microglia gone rogue: impacts on psychiatric disorders across the lifespan. *Front Mol Neurosci* 2018; 10: 421.
16. Xu Z, Kim G, Tan J, et al. Elevated protein synthesis in microglia causes autism-like synaptic and behavioral aberrations. *Nat Commun* 2020; 11: 1797.
17. Miller M, Bales KL, Taylor SL, et al. Oxytocin and vasopressin in children and adolescents with autism spectrum disorders: sex differences and associations with symptoms. *Autism Res* 2013; 6: 91-102.
18. Ferri S, Abel T., Brodtkin E. Sex differences in autism spectrum disorder: a review. *Curr Psychiatry Rep* 2018; 20: 9.
19. Bender A, Morse R, Scott R, Holmes G, Lenk-Santini P. SCN1A mutations in dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 177-86.
20. Chen Q, Deister C, Gao X, et al. Dysfunction of cortical GABAergic neurons leads to sensory hyper-reactivity in Shnax3 mouse model of ASD. *Nat Neurosci* 2020; 23: 520-32.