

Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas

Juan José García-Peñas, Jana Domínguez-Carral, Elena Pereira-Bezanilla

Introducción. Los trastornos de interacción social recíproca, lenguaje y comportamiento que aparecen en el autismo sugieren que este síndrome es la expresión de un trastorno neurobiológico complejo relacionado con la afectación de diversos circuitos neuronales.

Objetivos. Revisar las vías moleculares que regulan el crecimiento, desarrollo y estabilidad de las sinapsis, examinar las alteraciones de los genes que modulan la sinaptogénesis en el cerebro autista y repasar principalmente aquellos genes que codifican adhesividad sináptica, organización de estructuras presinápticas y postsinápticas, crecimiento axonal y maduración de los endosomas.

Desarrollo. El adecuado balance entre sinapsis excitatorias e inhibitoras es básico durante el desarrollo de los circuitos neuronales. Las mutaciones en los genes que regulan este balance causan diversos trastornos del neurodesarrollo como autismo, epilepsia, síndrome de Angelman, síndrome del cromosoma X frágil y síndrome de Rett. Estas mutaciones van a originar alteraciones en la sinaptogénesis estructural y funcional y en la plasticidad sináptica.

Conclusiones. El mejor conocimiento de los mecanismos patológicos de la sinaptogénesis puede permitir definir distintos subtipos de autismo y llegar a conocer si estas anomalías del desarrollo y función de las sinapsis pudieran ser o no reversibles con tratamiento farmacológico.

Palabras clave. Autismo. Genética. Neurobiología. Sinapsis. Sinaptogénesis. Trastornos del espectro autista.

Introducción

Los trastornos generalizados del desarrollo, también denominados trastornos del espectro autista, incluyen un grupo heterogéneo de procesos que comparten una alteración de la interacción social recíproca, anomalías en los patrones de lenguaje verbal y no verbal, así como la existencia de un repertorio restringido de actividades e intereses [1].

Bajo este concepto aparentemente unitario se incluye una amalgama variada de defectos del neurodesarrollo que constituyen un espectro de manifestaciones clínicas y evolutivas diversas que oscilan desde formas de autismo grave hasta trastornos inespecíficos de la interacción social recíproca [1,2].

El autismo es un trastorno complejo del neurodesarrollo que comienza habitualmente en los 30 primeros meses de vida, momento crucial de la maduración de circuitos neuronales, y que afecta al desarrollo normal del cerebro en las habilidades sociales y de comunicación. Las características comunes del autismo comprenden una alteración en la interacción social recíproca, anomalías en la comunicación verbal y no verbal, problemas para proce-

sar información proveniente de los sentidos, al igual que patrones restringidos y repetitivos de comportamiento [1].

Existen datos clínicos, neuroanatómicos, bioquímicos, neurofisiológicos, genéticos e inmunológicos que sugieren que el autismo es un trastorno del neurodesarrollo con una clara base neurobiológica [1-7]. La conjunción de todos estos aspectos neurobiológicos indica que el autismo es la expresión última de una alteración de los circuitos neuronales involucrados en el desarrollo y mantenimiento del denominado 'cerebro social', que resulta básico en el neurodesarrollo normal del niño durante los primeros tres años de vida. Por otra parte, los hallazgos más recientes de biología neuronal y glial implican una doble regulación de este 'circuito social' bajo la influencia de factores genéticos y medioambientales [1-3].

En los últimos 10 años, hemos asistido a un aumento progresivo en el conocimiento sobre las bases genéticas del autismo, y se ha relacionado con un número crecientes de genes que codifican muy diversas funciones neurobiológicas [3-7]. Así, se han descrito genes de supresión tumoral, genes *homeobox* y genes reguladores de la segmentación cere-

Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Cantabria, España.

Correspondencia:

Dr. Juan José García Peñas. Sección de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Residencia Cantabria. Avda. Cardenal Herrera, s/n. E-39011 Santander (Cantabria).

Fax:

+34 942 202 655.

E-mail:

juangarcia@humv.es

Declaración de intereses:

Los autores manifiestan la inexistencia de conflictos de interés en relación con este artículo.

Aceptado tras revisión externa:

06.02.2012.

Cómo citar este artículo:

García-Peñas JJ, Domínguez-Carral J, Pereira-Bezanilla E. Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo. Implicaciones etiopatogénicas y terapéuticas. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 1): S41-50.

© 2012 Revista de Neurología

bral, genes que modulan la proliferación y la migración neuronales, genes que codifican para canales iónicos neuronales dependientes de voltaje, genes reguladores de neurotransmisores y neuromoduladores neuronales y gliales, genes que codifican la sinaptogénesis en sus distintas fases estructurales y funcionales, genes de apoptosis celular, genes reguladores de degradación proteica, genes modificadores de la función mitocondrial y del metabolismo oxidativo neuronal, genes reguladores de factores neurotróficos y genes codificantes de factores de transcripción celular.

Entre todas estas funciones neurobiológicas diversas, se consideran especialmente importantes para la génesis del 'cerebro autista' la presencia de anomalías en la sinaptogénesis y la existencia de un desequilibrio entre los circuitos excitadores e inhibidores en el cerebro en crecimiento [5,8].

El objetivo de esta revisión es analizar cuál es la sinaptogénesis normal del cerebro en crecimiento, las alteraciones en el desarrollo estructural y funcional de las sinapsis en el 'cerebro autista', los mecanismos de regulación genética de la sinaptogénesis y la existencia de potenciales dianas terapéuticas en estos casos.

Bases anatómicas y moleculares de la sinaptogénesis

Las hipótesis iniciales que entendían la sinaptogénesis como un proceso meramente mecánico y pasivo se han reemplazado por una interesante teoría de maduración activa, en paralelo con la diferenciación celular neuronal y glial y con el establecimiento de circuitos neuronales [8-12].

Conceptos básicos

La sinaptogénesis es un proceso madurativo activo que comprende la formación de un *locus* liberador de neurotransmisores en la neurona presináptica y un campo receptor postsináptico asociado, así como la alineación precisa de las especializaciones presinápticas y postsinápticas [8-12].

La formación de las sinapsis en el sistema nervioso central (SNC) humano tiene lugar durante la vida embrionaria y fetal, los comienzos de la vida posnatal y también durante la vida adulta [9]. Las sinapsis, una vez que alcanzan la maduración anatómica estructural, van a desarrollar un importante proceso de maduración funcional y, además, se van a ver expuestas a muy diversos mecanismos de plasticidad sináptica [9,10].

Formación de las sinapsis: cómo se construye una sinapsis 'normal'

Las conexiones sinápticas en el cerebro en desarrollo se establecen en varias etapas consecutivas que implican una compleja cascada de señales y moléculas [8-14].

En una primera etapa (fase de reconocimiento), los axones crecen hacia unas regiones destinatarias específicas, dirigidos por sus conos de crecimiento, y establecen un sitio de contacto inicial en el cual axón y dendrita se reconocen como potenciales objetivos estructurales y funcionales [9-12]. Así pues, en esta fase inicial se prepara a las neuronas para hacerlas competentes en la formación de sinapsis. Este período se regula por moléculas secretadas por neuronas presinápticas y postsinápticas así como por la glía que las rodea. Entre estas sustancias químicas se incluyen las netrinas, las semaforinas, la efrina A, las cadherinas, las neurotrofinas tipo BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), la familia de proteínas de transcripción de señal celular tipo Wnt (*wingless-type MMTV integration site family*) y la familia de proteínas FGF (*fibroblast growth factors*). En este grupo neuroquímico revisten especial interés las semaforinas, al actuar como inhibidoras de la formación de sinapsis inapropiadas. Por otra parte, entre los factores derivados de células gliales, se da hoy en día una especial importancia al complejo colesterol-apolipoproteína E y a la trombospondina-1.

En una segunda etapa (fase inductiva), se estabiliza la incipiente unión sináptica mediante las señales inductoras bidireccionales procedentes de las moléculas de adhesividad celular (CAM) [9-14]. Entre las moléculas que regulan esta fase, se incluyen las cadherinas, las nectinas y la glucoproteína NCAM (*neural cell adhesion molecule*). Las cadherinas son básicas para agrupar las sinapsis y para estabilizar las uniones sinápticas durante un tiempo suficiente para permitir la interacción de otras moléculas. Las nectinas desarrollan interacciones anatómicas y funcionales evolutivas con las cadherinas y con el complejo cadherina-catenina.

En una tercera etapa (fase de diferenciación), comienzan a diferenciarse los contactos de axones y dendritas en botones presinápticos y especializaciones postsinápticas y se acumulan en las terminales sinápticas las denominadas vesículas sinápticas cargadas de neurotransmisores [9-12]. En esta fase de la sinaptogénesis actúan moléculas como las neurexinas, neuroliguinas, LRRTM (*leucine-rich repeat transmembrane proteins*) y SynCAM (*synaptic cell adhesion molecule*), que estimulan la formación de botones presinápticos. Por otra parte, factores como

Narp (*neuronal activity-regulated pentraxin*), efri-na B1 y SALM (*synaptic adhesion-like molecule*) actúan aglutinando las proteínas postsinápticas. Además, es fundamental en esta etapa el papel de las denominadas 'proteínas de andamiaje sináptico' (*scaffolding proteins*), que actúan a ambos lados de la sinapsis y forman un vínculo de adhesión o anclaje entre las CAM, los canales iónicos, los receptores de neurotransmisores, las señales de comunicación intercelular ligadas a fosfatasas y el citoesqueleto de la actina. En esta fase de la sinaptogénesis es básico también el papel de la glía del SNC al incrementar la formación de sinapsis y asegurar su mantenimiento. El principal factor glial estimulante de sinaptogénesis es el colesterol.

En una cuarta etapa (fase madurativa), se completa la maduración estructural y funcional de las sinapsis con el desarrollo de proteínas funcionales y espinas dendríticas [9-12]. En esta etapa, la diferenciación presináptica precede inicialmente al desarrollo postsináptico. Durante la organización de los botones presinápticos se activan proteínas de soporte de la matriz del citoesqueleto relacionadas con la exocitosis de vesículas como son Piccolo (*presynaptic cytomatrix protein, PCLO*), Bassoon y Rab3 (*Ras-related protein type B3*). Además, se activan distintos componentes presinápticos del mecanismo de exocitosis de las vesículas como son SNAP25 (*synaptosomal-associated protein 25*) y los canales de calcio tipo N. Con respecto a la organización postsináptica, en una primera fase se reclutan proteínas de soporte de la familia PSD-95 (*postsynaptic density protein 95*) y en un segundo paso se reclutan receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA *-2-amino-3-(5-methyl-3-oxo-1,2-oxazol-4-yl) propanoic acid-* mediante un sistema de transportadores de membrana postsináptica. En un estadio posterior madurativo de las sinapsis, se produce la estabilización de la actina del citoesqueleto de axones y dendritas, el desarrollo funcional de las proteínas de los microtúbulos, variaciones en el tipo de subunidades de los receptores NMDA, reclutamiento evolutivo de receptores AMPA y activación del sistema CAMKII (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*).

En una quinta etapa (fase de mantenimiento), la unión sináptica se estabiliza y es plenamente funcional. Para llegar a esta fase es primordial poner en marcha los denominados mecanismos reguladores de la sinaptogénesis, como son la eliminación de sinapsis y la estabilidad sináptica [9-12]. La eliminación de sinapsis tiene como objetivo suprimir conexiones sinápticas inapropiadas o ineficaces. Este mecanismo puede conseguirse mediante eliminación de aferen-

cias o por desorganización sináptica. La estabilidad sináptica se regula mediante cambios en la proporción de receptores NMDA y AMPA, cambios en las espinas dendríticas y por un recambio de proteínas sinápticas ligado al sistema de degradación proteica del sistema enzimático de la ubiquitina.

Algunos autores consideran una sexta etapa (fase de plasticidad sináptica) [9,10]. La plasticidad sináptica es un proceso activo durante toda la vida del ser humano que consiste en diversas modificaciones estructurales y funcionales de las sinapsis en respuesta a distintos estímulos o señales medioambientales. Estos cambios regulan la potencia o eficacia de la transmisión sináptica y se relacionan con el procesado de información en circuitos neuronales básicos para el aprendizaje, la memoria y el desarrollo del denominado 'cerebro social'. Entre los mecanismos estructurales, se distinguen los siguientes: formación o eliminación de espinas dendríticas, cambios en la forma y tamaño de las espinas dendríticas, cambios en los constituyentes de la densidad postsináptica, cambios en la composición, número o disposición de los receptores del glutamato, así como variabilidad en la liberación de neurotransmisores en el terminal presináptico. Entre los mecanismos funcionales de plasticidad sináptica, se distinguen mecanismos de corta duración –como incremento de eficiencia sináptica o bien disminución de la potencia sináptica, que permiten a la sinapsis actuar como un filtro de información– y los denominados mecanismos de larga duración, como el incremento de la potencia sináptica de larga duración tipo LTP (*long-term potentiation*) que parece ser básico en los circuitos de memoria.

Alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo

Las primeras sinapsis funcionales en el cerebro humano son evidentes a partir del 40.º día de vida embrionaria y posteriormente experimentan un complejo proceso de maduración estructural y funcional, como se ha comentado en párrafos previos. Estos mecanismos son especialmente críticos y vulnerables durante el período perinatal y neonatal [8-10]. Más adelante, se produce una estabilización de las sinapsis para constituir determinadas redes neuronales prediseñadas mediante mecanismos genéticos y modificadas por factores ambientales. El conocimiento acumulado mediante el estudio *in vitro* de la función de las CAM y las proteínas de andamiaje neuronal en las sinapsis; el desarrollo de modelos de ratones *knock-out* para genes de sinapto-

génesis que exhiben rasgos autistas; la presencia de mutaciones en genes reguladores de diversas proteínas de sinaptogénesis en niños autistas con o sin retraso mental o epilepsia; la modulación sobre proteínas sinápticas que ejerce la vía mTOR (*mammalian target of rapamycin*) reguladora del crecimiento celular; la evidencia de un desequilibrio entre redes excitatorias e inhibitorias en otros trastornos del neurodesarrollo como el síndrome de Rett y el síndrome del cromosoma X frágil, así como la constatación de una alteración en los neurotransmisores glutamatérgicos y gabérgicos codificada por moléculas diversas como neuroliquinas y SHANK3 apoyan fuertemente la hipótesis de que una alteración en los mecanismos de homeostasis de las sinapsis del SNC desempeñan un papel primordial en la génesis del trastorno del espectro autista [8-12].

Aunque se han descrito muy diversas alteraciones en genes reguladores de sinaptogénesis en los sujetos con autismo y en sus familiares de primer grado, estas anomalías no han sido confirmadas por todos los autores que las han investigado, como ocurre con la mayoría de los estudios de asociación genética de enfermedades de etiopatogenia compleja, probablemente debido a diferencias en las muestras que se analizan, o bien por la definición del fenotipo correspondiente con el trastorno del espectro autista, o bien por la coexistencia de patología comórbida como retraso mental o epilepsia en algunas de las series. De hecho, las alteraciones de la sinaptogénesis son un hallazgo común en muchos de los trastornos del neurodesarrollo del niño y en la mayoría de los trastornos mentales graves infanto-juveniles como la esquizofrenia y el trastorno bipolar [10-12]. Esto explica el solapamiento de muchos de los hallazgos genéticos entre estos síndromes.

A continuación se describen las diversas anomalías que se han referido en las proteínas de la sinaptogénesis en sujetos con autismo y las alteraciones en los distintos genes que codifican dichas proteínas.

Alteraciones de las semaforinas

Las semaforinas actúan mediante una interacción funcional con el sistema Wnt, principalmente en el cerebelo y el sistema límbico, para inhibir la formación de sinapsis inadecuadas [9,15]. Se han descrito anomalías de la laminación, de la organización cortical neuronal y de las conexiones sinápticas en modelos de ratón con mutaciones de la semaforina 6A que muestran rasgos psicóticos y alteraciones en interacción social recíproca y la memoria operativa [15]. Es interesante reseñar que estas anomalías mejoran al tratarse con el antipsicótico clozapina.

Alteraciones en otras moléculas que actúan como guías del desarrollo axonal

Estudios histoquímicos en cerebros de sujetos autistas han puesto de manifiesto anomalías en diversas proteínas que modulan la primera fase de la sinaptogénesis, incluyendo efrinas tipo EFNA4 y EFNB3, plexina PLXNA4 y ROBO2 y ROBO3 (*roundabout* 2 y 3), principalmente en la corteza motora primaria y la corteza cingulada anterior [16].

Alteraciones en SynCAM1

SynCAM1 es una proteína de membrana perteneciente a la superfamilia de las inmunoglobulinas que funciona como una molécula de adherencia [9-14, 17-19]. Se localiza simétricamente en ambas membranas de las sinapsis y se une a ellas mediante un dominio extracelular para formar un componente homofílico de adherencia celular. Se han descrito mutaciones tipo *missense* en el gen *SynCAM1* en sujetos autistas [18] y, por otra parte, se ha desarrollado un ratón *SynCAM1 knock-out* que muestra una importante alteración en sus conductas de interacción social [19].

Alteraciones en las cadherinas y protocadherinas

Son una superfamilia de moléculas que intervienen en la adherencia entre células pre y postsinápticas [9-14]. La N-cadherina (CDH2) actúa como molécula de adhesión básica para el desarrollo de sinapsis excitatorias e inhibitorias. Por otra parte, las protocadherinas parecen ser esenciales en el desarrollo de la especificidad sináptica. Es bien conocida la presencia de mutaciones en la protocadherina PCDH19 en mujeres con epilepsia refractaria y retraso mental [20], así como en niñas con síndrome de Dravet con estudio genético *SCN1A* negativo [21]. Se han descrito además mutaciones en las protocadherinas PCDH9 y PCDH10 y en las cadherinas CDH15 y CDH18 en sujetos con autismo [22,23]. También se han comunicado mutaciones en la protocadherina PCDH8, que actúa interaccionando con las cinasas TAOK2 (*serine/threonine-protein kinase TAO2*) y MAPK3 (*mitogen-activated protein kinase 3*), las cuales mapean en la región 16p11.2, uno de los más importantes *loci* de susceptibilidad para autismo [24]. Esta alteración de PCDH8 produciría una internalización de los receptores sinápticos tipo AMPA, lo que modificaría el desarrollo normal de las sinapsis. Por otra parte, se han identificado alteraciones en KIRREL3 (*Kin of IRRE-like protein 3*), una molécula básica en la interacción con PCDH15

y con la proteína CASK (*calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase 3/peripheral plasma membrane protein*), que se ha relacionado con algunos casos de autismo [23].

Alteraciones en el complejo neurexina-neuroliquina

El correcto ensamblaje entre la neurexina presináptica y la neuroliquina postsináptica es básico en la sinaptogénesis y en la correcta función evolutiva de las sinapsis [8-14,25,26].

Neurexinas

Las neurexinas neuronales (NRXN) son receptores presinápticos de transmembrana de los que se distinguen un tipo α y un tipo β , que se diferencian por su segmento extracelular. Las NRXN poseen un sitio extracelular básico en sinaptogénesis que se denomina LNS (*laminin-nectin-sex hormone binding globuline*) [9,10,26]. Las α -NRXN tienen seis dominios LNS y las β sólo poseen uno. Existe una importante relación funcional entre NRXN y receptores del glutamato, dado que se ha observado una interacción transináptica entre la subunidad postsináptica δ del receptor del glutamato y la NRXN presináptica en el cerebelo [27]. Se han encontrado deleciones en el gen *NRXN1* que codifica para neurexina $\alpha 1$ (*locus 2q32*) en sujetos autistas [25,26].

Neuroliquinas

Las neuroliquinas neuronales (NLGN) son proteínas postsinápticas de transmembrana que se unen a través de la hendidura sináptica a moléculas β -neurexinas de la superficie de los terminales presinápticos mediante un mecanismo dependiente del calcio [9,10,26]. La familia de las NLGN está constituida por cinco genes distintos: *NLGN1* (*locus 3q26*), *NLGN2* (17p13), *NLGN3* (Xq13), *NLGN4* (Xp22) y *NLGN4Y* (Yq11) [10,26]. Estas proteínas predominan en las sinapsis glutamatérgicas y esto es evidente sobre todo con respecto a la relación funcional que existe entre *NLGN3* y receptores AMPA [9, 10]. Se han descrito diversas mutaciones en *NLGN1*, *NLGN3*, *NLGN4* y *NLGN4Y* en pacientes autistas [28-31]. La implicación de *NLGN3* y *NLGN4X* en el desequilibrio entre inhibición y excitación en diferentes circuitos neurales se ha propuesto como uno de los mecanismos etiopatogénicos claves del autismo, principalmente en las formas asociadas con epilepsia [8,10]. Por otra parte, se ha descrito que mutaciones tipo R87W en *NLGN4* alteran la normal glucosilación de esta neuroliquina y causan su retención en el retículo endoplasmático de neuronas y glía, de forma que bloquean el transporte final

hacia la superficie celular y alteran el ensamblaje sináptico [29]. Los estudios anatomofuncionales en ratones tratados con ácido valproico, que muestran una evidente conducta autista, han objetivado una disminución de la expresión de *NLGN3* en el hipocampo, la corteza somatosensorial y el giro dentado [32]. Existe además un modelo de ratón *knock-out* para *NLGN1* que exhibe rasgos autistas con conductas muy estereotipadas y problemas de memoria y aprendizaje espacial [33]. En este ratón se objetiva un descenso en el cociente entre NMDA y AMPA en las sinapsis de los circuitos corticoestriados y en el hipocampo, como expresión del desequilibrio entre excitación e inhibición mediado por NLGN. Estas conductas autistas revierten al administrar D-cicloserina, un agonista parcial de los receptores NMDA del glutamato.

Alteraciones en la familia LRRTM

LRRTM es una familia de proteínas postsinápticas que intervienen en la adhesión de las sinapsis al interactuar con la NRXN presináptica [10,34]. Se han descrito mutaciones en LRRTM en casos de autismo y esquizofrenia [34,35]. Las NGL (*netrin-G ligand*) forman una subfamilia dentro del grupo de las LRRTM que participa en la sinaptogénesis al ligarse a la netrina G presináptica y a los receptores LAR (*LAR family of transmembrane protein tyrosine phosphatases*) así como a estructuras postsinápticas tipo LRRTM, promoviendo el desarrollo de sinapsis excitatorias [36].

Alteraciones en otras proteínas de adhesión celular sináptica

Se conocen diversas anomalías en otras proteínas tipo CAM que participan en las primeras fases de la sinaptogénesis, principalmente en las contactinas y las moléculas similares a éstas [9-14,37-42].

Contactinas

Las contactinas (CNTN) son proteínas glucosiladas de adhesión celular que intervienen en sinaptogénesis, crecimiento axonal y plasticidad sináptica [10, 14]. Se han descrito deleciones en CNTN3 (3p12.3) y CNTN4 (3p26.3), y duplicaciones en CNTN4 en niños autistas con o sin retraso mental asociado [37,38].

CNTNAP2

Esta proteína, estructuralmente similar a la contactina, es un miembro de la familia de las neurexinas que mapea en el *locus 7q35-q36* e interviene en diferenciación local axonal y adhesividad sináptica [7,

10]. Se han publicado mutaciones de CNTNAP2 (*contactin associated protein-like 2*) en autismo, esquizofrenia, epilepsia, retraso del lenguaje y sordera neurosensorial [7,24].

LICAM

Esta glucoproteína de adhesión celular interviene en sinaptogénesis, migración neuronal y despliegue de espinas dendríticas [10]. Se han comunicado mutaciones de LICAM (*L1 cell adhesion molecule*) en formas de autismo síndromico y retraso mental ligado al cromosoma X [39].

APP

Los estudios en un modelo de ratón *knock-out* para APP (*amyloid precursor protein*) sugieren el papel de esta proteína, involucrada previamente en la enfermedad de Alzheimer, en la regulación de la estructura y función de las sinapsis en formación mediante el desarrollo de un complejo de adhesión transináptico [40].

Pentraxina neuronal tipo 2

Las pentraxinas son una familia de proteínas con ligandos dependientes de calcio, implicadas en la sinaptogénesis excitatoria modulando receptores AMPA y también en la respuesta inflamatoria local a través de la proteína C reactiva y el complemento [41]. La pentraxina neuronal tipo 2 (NPTX2) mapea en el *locus* 7q22.1 y se han descrito deleciones de esta región en sujetos con autismo [42].

Alteraciones en SHANK3

SHANK3 (*SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3*) es un gen que mapea en el cromosoma 22 (*locus* 22q13.3) y pertenece a la familia de moléculas Shank (Shank1, Shank2 y Shank3), que funcionan como proteínas del área de densidad postsináptica y que actúan conectando receptores de neurotransmisores (principalmente, glutamato), canales iónicos, neuroligandinas y otras proteínas de membrana con el citoesqueleto de la actina y la vía de transcripción de señal ligada a la proteína G [8-14, 43,44]. SHANK3 es una 'proteína de andamiaje' que se ha relacionado principalmente con la sinaptogénesis, estabilidad de las sinapsis, maduración de espinas dendríticas, estabilidad de los receptores del glutamato e inducción de espinas dendríticas funcionantes [8-14,43]. Esta proteína está regulada por el sistema de degradación proteica de las ubiquitininas y es importante también destacar que presenta una interacción funcional con ARHGEF7 (*Rho guanine nucleotide exchange factor 7*) que, a través del

sistema de la proteína G, activa la ruta de las proteínas Rho (función GTPasa), perteneciente a la superfamilia Ras, que interviene en mecanismos de proliferación celular [43]. También se ha descrito una interacción funcional entre SHANK3 y Homer-1 (*Homer protein homolog 1*) postsináptica, regulando la morfología de las espinas dendríticas, reclutando proteínas de la densidad postsináptica y modulando a los receptores metabotrópicos del glutamato [44]. Es además bien conocida la asociación de un fenotipo síndromico de autismo y retraso mental con la deleción de la región 22q13.3 que se conoce como síndrome de Phelan-McDermid e incluye el gen SHANK3 y diversos genes contiguos [45]. Se han descrito diversas mutaciones y duplicaciones del gen SHANK3 en niños con autismo con o sin retraso mental [46,47]. Además existe un modelo de ratón *knock-out* para SHANK3 que muestra un fenotipo conductual autista [43]. Por otra parte, se han publicado también mutaciones de SHANK3 en casos de retraso mental y esquizofrenia [47,48]. En los últimos años, se ha descrito una interesante relación funcional entre SHANK y FMRP (*fragile X mental retardation protein*), al objetivarse que esta última proteína inhibe la translación de SHANK1 y altera secundariamente la morfología de las espinas dendríticas y la expresión de sus receptores glutamatérgicos [49]. También se ha publicado que las alteraciones de IB2 (*islet brain 2*), una proteína postsináptica con interacción funcional con SHANK3, reduce la transmisión ligada a receptores AMPA y potencia la mediada por receptores NMDA en el cerebelo de ratones *knock-out* para IB2 que muestran fenotipo autista [50].

Alteraciones en otras proteínas de 'andamiaje sináptico'

Se han descrito anomalías en la familia de proteínas MAGUK (*membrane-associated guanylate kinase*) que se expresan pre y postsinápticamente. Uno de los miembros de esta familia proteica es CASK (*peripheral plasma membrane protein CASK*) que interactúa con NRXN1 mediante su fosforilación y también con SynCAM1 [8,51]. Se han descrito mutaciones de CASK en autismo y retraso mental ligado al cromosoma X en varones [52].

Alteraciones en el sistema de codificación de señal Wnt

La familia de proteínas Wnt codifica un amplio grupo de procesos de la embriogénesis del SNC que abarca desde la neuronogénesis hasta la plasticidad

sináptica [8-12]. Este sistema de transcripción celular media el crecimiento sináptico de forma bidireccional [8-12,53,54]. Presinápticamente, Wnt regula la dinámica del citoesqueleto axonal mediante la inhibición de la enzima GSK-3b (*glycogen synthase kinase 3b*), que interactúa con los microtúbulos y la actina. Postsinápticamente, Wnt produce la translocación del receptor Fz (*frizzled*) hacia el núcleo celular para promover el crecimiento de la membrana postsináptica. Este proceso se realiza mediante la activación de la proteína Dsh (*dishevelled*), que inhibe la degradación de la β -catenina. De esta forma, la β -catenina puede actuar ligando cadherinas a la actina en las uniones tipo *adherens* de la célula. La β -catenina se une al factor LEF1 (*lymphoid enhancer-binding factor 1*) para codificar moléculas de señalización y factores de transcripción celular que intervienen en la migración neuronal y en la inhibición de la apoptosis neuronal [53, 54]. Se ha desarrollado un modelo de ratón *knock-out* del gen *DVL1* (*segment polarity protein dishevelled homolog DVL-1*), con relación funcional con Wnt, que muestra un fenotipo conductual autista [54]. Por otra parte, se han descrito mutaciones en el gen *Wnt2*, que mapea en la región crítica 7q31-33, junto con otros genes de susceptibilidad para el autismo, en niños autistas y en sus familiares de primer grado [55].

Alteraciones en el sistema BMP

El sistema BMP (*bone morphogenetic protein*) activa un factor de transcripción celular que modula muy diversos genes, como el activador de Rac (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate*)-GTPasa, del sistema de proteínas G (*guanine nucleotide-binding proteins*), que regula el citoesqueleto de la actina y es básico para la plasticidad sináptica mediante el correcto despliegue de espinas dendríticas [9-12, 56]. Se conoce además que la actividad de Rac GTPasa está regulada por FMRP y se han encontrado alteraciones de la función de Rac GTPasa en un modelo de ratón *knock-out* para FMRP que exhibe rasgos autistas [57].

Alteraciones en los sistemas de plasticidad sináptica

Como se ha comentado, se han descrito diversas anomalías en el sistema de proteínas Ras GTP-asas (Ras, Rap1 y Rap2) y en la vía de transcripción de señal relacionada con ellas, incluyendo ERK (*extracellular-signal-regulated kinases*), JNK (*c-Jun N-terminal kinases*), p38MAPK (*P38 mitogen-activated protein kinases*) y PI3K (*phosphatidylinositol 3-ki-*

nases) en animales de experimentación con rasgos autistas y en diversos trastornos del neurodesarrollo como autismo, síndrome de Angelman y síndrome del cromosoma X frágil [58]. Por otra parte, se conoce que una alteración en la regulación del sistema de ubiquitinas Ube3A en el síndrome de Angelman y en algunos sujetos autistas conduce a una sobreexpresión de la proteína de plasticidad sináptica Arc (*activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) que facilita la internalización de los receptores de glutamato tipo AMPA alterando el equilibrio entre excitación e inhibición en las sinapsis en desarrollo [59].

Implicaciones terapéuticas

Uno de los mayores retos a los que se enfrenta el neuropediatra clínico y el investigador en neurociencias es conocer si estas anomalías estructurales y funcionales de la sinaptogénesis pueden ser o no reversibles. La investigación preliminar en animales de experimentación con rasgos autistas (modelos *knock-out*) y la investigación inicial en el tratamiento farmacológico precoz del síndrome del cromosoma X frágil pueden ser las claves para realizar un tratamiento dirigido de las alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo.

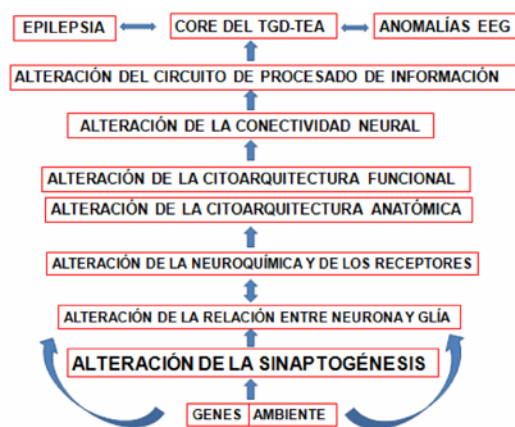
Experiencia preliminar con modelos animales

El modelo de ratón autista *knock-out* para genes de esclerosis tuberosa *TSC1/TSC2* que recibe tratamiento con rapamicina (inhibidor específico de la vía m-TOR) muestra que las alteraciones de proliferación neuronal y las anomalías de las sinapsis pueden prevenirse y/o revertir tras el tratamiento con este fármaco, lo cual conlleva una mejoría significativa del patrón de interacción social de estos ratones [60]. De forma similar, se ha documentado la reversibilidad de las anomalías de función sináptica en ratones *knock-out* para FMRP (fenotipo pseudo-X frágil) [61,62] o MECP2 (fenotipo pseudo-Rett) [63] tras realizar un tratamiento farmacológico que actúa sobre receptores de glutamato o ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Enseñanzas prácticas del modelo del síndrome del cromosoma X frágil

El retraso de la normal maduración sináptica, la alteración en la estructura y función de las sinapsis y la presencia de anomalías intracelulares de transcripción de señal son hallazgos etiopatogénicos si-

Figura. Implicaciones etiopatogénicas de las alteraciones de la sinaptogénesis en el autismo.



milares para autismo y síndrome del cromosoma X frágil [61,62]. Las alteraciones en receptores gabérgicos tipo GABA_A y en los receptores glutamatérgicos metabotrópicos ligados al sistema de la proteína G son también comunes para ambos síndromes. Los hallazgos preliminares con antagonistas del receptor glutamatérgico tipo mGluR5 y con agonistas gabérgicos del receptor GABA_A como el baclofeno han evidenciado una mejoría en los rasgos conductuales sociales propios del síndrome del cromosoma X frágil [61].

Opción de actuar sobre los receptores AMPA del glutamato

La evidencia de una internalización de los receptores AMPA del glutamato en diversos trastornos del neurodesarrollo como el autismo, el síndrome de Angelman y el síndrome del cromosoma X frágil, con el consiguiente desequilibrio frente a otros receptores como NMDA y GABA_A, sugiere la opción de modular farmacológicamente el sistema AMPA en estos trastornos [58,59,61].

Opción de modificar el sistema inmune

La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la sinaptogénesis en los niños autistas y en sus madres sugiere la existencia de una modulación inmunológica de la sinaptogénesis estructural y funcional [61,64]. El empleo experimental de antiinflamatorios como minociclina, que actúan inhibiendo la actividad de MMP-9 (*matrix metallo-*

proteinase-9 activity) en el modelo de ratón *knock-out* para FMR1, pone de manifiesto una mejoría conductual y social y una reversibilidad de las anomalías sinápticas y de los marcadores de gliosis reactiva [61,64,65].

Conclusiones

Los hallazgos experimentales, el estudio de modelos animales *knock-out*, la evidencia de anomalías en regiones cromosómicas que codifican para proteínas de sinaptogénesis y el hallazgo de diversas mutaciones en genes que regulan el desarrollo de las sinapsis sugieren que las alteraciones estructurales y funcionales de la sinaptogénesis son un mecanismo etiopatogénico que se ha de considerar en el desarrollo de la semiología autista. Estas anomalías en las primeras fases del neurodesarrollo van a condicionar una anormal organización de circuitos neuronales, principalmente en el denominado 'cerebro social', como expresión final de un desequilibrio entre excitación e inhibición sináptica.

De esta forma, la influencia de diversos factores genéticos y también de elementos ambientales (p. ej., de tipo inmunológico) va a condicionar una alteración estructural y funcional de la sinaptogénesis, con la consiguiente repercusión en la relación anatomofuncional entre neurona y glía, anomalías en los receptores ligados a glutamato y GABA y el normal equilibrio entre ellos, así como alteraciones en la citoarquitectura anatómica y funcional neuronal y glial, con cambios secundarios en el sistema de las minicolumnas corticales en el cerebro y el cerebelo. Todos estos cambios secuenciales van a dar lugar a una importante alteración en los sistemas de conectividad neural, tanto localmente como a distancia, con repercusión final sobre los circuitos de procesamiento de información que va a originar el núcleo o *core* del trastorno del espectro autista (Figura) con alteración en la interacción social recíproca, fallo de la comunicación verbal y no verbal, así como conductas estereotipadas y repetitivas.

No obstante, debemos hacer hincapié en que estas anomalías de la sinaptogénesis y de los genes que la regulan, así como las encontradas en el equilibrio entre excitación e inhibición sináptica, no son específicas del autismo, y se pueden poner de manifiesto en muy diversas alteraciones del neurodesarrollo como son la epilepsia, el retraso mental, la esquizofrenia infantil, el síndrome del cromosoma X frágil y el síndrome de Angelman, entre otros.

El mejor conocimiento de estos mecanismos moleculares y de las alteraciones genéticas que los co-

difican nos permitirá definir distintos subtipos de autismo y descubrir nuevas dianas de actuación terapéutica que podrían modificar el desarrollo autista siempre que pudiéramos actuar durante la 'ventana de plasticidad sináptica' de los tres primeros años de vida.

Bibliografía

- Rapin I, Tuchman RE. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1129-46.
- Acosta MT, Pearl PL. The neurobiology of autism: new pieces of the puzzle. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 149-56.
- El-Fishawy P, State MW. The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33: 83-105.
- Caglayan AO. Genetic causes of syndromic and non-syndromic autism. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 130-8.
- Holt R, Monaco AP. Links between genetics and pathophysiology in the autism spectrum disorders. *EMBO Mol Med* 2011; 3: 438-50.
- Miles JH. Autism spectrum disorders-a genetics review. *Genet Med* 2011; 13: 278-94.
- O'Roak BJ, State MW. Autism genetics: strategies, challenges, and opportunities. *Autism Res* 2008; 1: 4-17.
- Bourgeron T. A synaptic trek to autism. *Curr Opin Neurobiol* 2009; 19: 231-4.
- Taleisnik S. Neuronas. Desarrollo, lesiones y regeneración. Córdoba (Argentina): Encuentro Grupo Editor; 2010.
- Melom JE, Littleton JT. Synapse development in health and disease. *Curr Opin Genet Dev* 2011; 21: 256-61.
- Gatto CL, Broadie K. Genetic controls balancing excitatory and inhibitory synaptogenesis in neurodevelopmental disorder models. *Front Synaptic Neurosci* 2010; 2: 4.
- Cline H. Synaptogenesis: a balancing act between excitation and inhibition. *Curr Biol* 2005; 15: R203-5.
- Ye H, Liu J, Wu JY. Cell adhesion molecules and their involvement in autism spectrum disorder. *Neurosignals* 2010; 18: 62-71.
- Dityatev A, Bukalo O, Schachner M. Modulation of synaptic transmission and plasticity by cell adhesion and repulsion molecules. *Neuron Glia Biol* 2008; 4: 197-209.
- Rünker AE, O'Tuathaigh C, Dunleavy M, Morris DW, Little GE, Corvin AP, et al. Mutation of semaphorin-6A disrupts limbic and cortical connectivity and models neurodevelopmental psychopathology. *PLoS One* 2011; 6: e26488.
- Suda S, Iwata K, Shimamura C, Kamenoy Y, Anitha A, Thanseem I, et al. Decreased expression of axon-guidance receptors in the anterior cingulate cortex in autism. *Mol Autism* 2011; 2: 14.
- Stagi M, Fogel AI, Biederer T. SynCAM 1 participates in axodendritic contact assembly and shapes neuronal growth cones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7568-73.
- Zhiling Y, Fujita E, Tanabe Y, Yamagata T, Momoi T, Momoi MY. Mutations in the gene encoding CADM1 are associated with autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377: 926-9.
- Takayanagi Y, Fujita E, Yu Z, Yamagata T, Momoi MY, Momoi T, et al. Impairment of social and emotional behaviors in *Cadm1*-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 396: 703-8.
- Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE, Smith R, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008; 40: 776-81.
- Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K, Trouillard O, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in *PCDH19* resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000381.
- Morrow EM, Yoo SY, Flavell SW, Kim TK, Lin Y, Hill RS, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science* 2008; 321: 218-23.
- Bhalla K, Luo Y, Buchan T, Beachem MA, Guzuskas GF, Ladd S, et al. Alterations in *CDH15* and *KIRREL3* in patients with mild to severe intellectual disability. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 703-13.
- Kumar RA, Marshall CR, Badner JA, Babatz TD, Mukamel Z, Aldinger KA, et al. Association and mutation analyses of 16p11.2 autism candidate genes. *PLoS One* 2009; 4: e4582.
- Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet* 2007; 39: 319-28.
- Südhof TC. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008; 455: 903-11.
- Uemura T, Lee SJ, Yasumura M, Takeuchi T, Yoshida T, Ra M, et al. Trans-synaptic interaction of *GluRdelta2* and *Neurexin* through *Cbln1* mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell* 2010; 141: 1068-79.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Paris Autism Research International Sibpair Study. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins *NLGN3* and *NLGN4* are associated with autism. *Nat Genet* 2003; 34: 27-9.
- Zhang C, Milunsky JM, Newton S, Ko J, Zhao G, Maher TA, et al. A neuroligin-4 missense mutation associated with autism impairs neuroligin-4 folding and endoplasmic reticulum export. *J Neurosci* 2009; 29: 10843-54.
- Yan J, Oliveira G, Coutinho A, Yang C, Feng J, Katz C, et al. Analysis of the neuroligin 3 and 4 genes in autism and other neuropsychiatric patients. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 329-32.
- Yan J, Feng J, Schroer R, Li W, Skinner C, Schwartz CE, et al. Analysis of the neuroligin 4Y gene in patients with autism. *Psychiatr Genet* 2008; 18: 204-7.
- Kolozsi E, Mackenzie RN, Rouillet FI, DeCatanzaro D, Foster JA. Prenatal exposure to valproic acid leads to reduced expression of synaptic adhesion molecule neuroligin 3 in mice. *Neuroscience* 2009; 163: 1201-10.
- Blundell J, Blaiss CA, Etherton MR, Espinosa F, Tabuchi K, Walz C, et al. Neuroligin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior. *J Neurosci* 2010; 30: 2115-29.
- Ko J, Fuccillo MV, Malenka RC, Südhof TC. *LRRTM2* functions as a neuroligin ligand in promoting excitatory synapse formation. *Neuron* 2009; 64: 791-8.
- Sousa I, Clark TG, Holt R, Pagnamenta AT, Mulder EJ, Míndera RB, et al. Polymorphisms in leucine-rich repeat genes are associated with autism spectrum disorder susceptibility in populations of European ancestry. *Mol Autism* 2010; 1: 7.
- Woo J, Kwon SK, Kim E. The *NGL* family of leucine-rich repeat containing synaptic adhesion molecules. *Mol Cell Neurosci* 2009; 42: 1-10.
- Roohi J, Montagna C, Tegay DH, Palmer LE, De Vincent C, Pomeroy JC, et al. Disruption of *contactin 4* in three subjects with autism spectrum disorder. *J Med Genet* 2009; 46: 176-82.
- Bucan M, Abrahams BS, Wang K, Glessner JT, Herman EI, Sonnenblick LI, et al. Genome-wide analyses of exonic copy number variants in a family-based study point to novel autism susceptibility genes. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000536.
- Kenwrick S, Watkins A, De Angelis E. Neural cell recognition molecule *L1*: relating biological complexity to human disease mutations. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 879-86.
- Wang Z, Wang B, Yang L, Guo Q, Aithmitti N, Songyang Z, et al. Presynaptic and postsynaptic interaction of the amyloid precursor protein promotes peripheral and central synaptogenesis. *J Neurosci* 2009; 29: 10788-801.
- Goodman AR, Cardozo T, Abagyan R, Altmeyer A, Wisniewski HG, Vilcek J. Long pentraxins: an emerging group of proteins with diverse functions. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 191-202.
- Vincent JB, Choufani S, Horike S, Stachowiak B, Li M, Dill FJ, et al. A translocation t(6;7)(p11-p12;q22) associated with autism and mental retardation: localization and identification of candidate genes at the breakpoints. *Psychiatr Genet* 2008; 18: 101-9.
- Park E, Na M, Choi J, Kim S, Lee JR, Yoon J, et al. The Shank

- family of postsynaptic density proteins interacts with and promotes synaptic accumulation of the beta PIX guanine nucleotide exchange factor for Rac1 and Cdc42. *J Biol Chem* 2003; 278: 19220-9.
44. Hayashi MK, Tang C, Verpelli C, Narayanan R, Stearns MH, Xu RM, et al. The postsynaptic density proteins Homer and Shank form a polymeric network structure. *Cell* 2009; 137: 159-71.
 45. Sarasua SM, Dwivedi A, Boccutto L, Rollins JD, Chen CF, Rogers RC, et al. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Med Genet* 2011; 48: 761-6.
 46. Durand CM, Perroy J, Loll F, Perrais D, Fagni L, Bourgeron T, et al. SHANK3 mutations identified in autism lead to modification of dendritic spine morphology via an actin-dependent mechanism. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 71-84.
 47. Berkel S, Marshall CR, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, et al. Mutations in the SHANK3 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. *Nat Genet* 2010; 42: 489-91.
 48. Gauthier J, Champagne N, Lafreniere RG, Xiong L, Spiegelman D, Brustein E, et al. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 7863-8.
 49. Schutt J, Falley K, Richter D, Kreienkamp HJ, Kindler S. Fragile X mental retardation protein regulates the levels of scaffold proteins and glutamate receptors in postsynaptic densities. *J Biol Chem* 2009; 284: 25479-87.
 50. Giza J, Urbanski MJ, Prestori F, Bandyopadhyay B, Yam A, Friedrich V, et al. Behavioral and cerebellar transmission deficits in mice lacking the autism-linked gene *islet brain-2*. *J Neurosci* 2010; 30: 14805-16.
 51. Mukherjee K, Sharma M, Urlaub H, Bourenkov GP, Jahn R, Sudhof TC, et al. CASK functions as a Mg²⁺-independent neurexin kinase. *Cell* 2008; 133: 328-39.
 52. Hsueh YP. Calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase and mental retardation. *Ann Neurol* 2009; 66: 438-43.
 53. Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 77-86.
 54. Campos VE, Du M, Li Y. Increased seizure susceptibility and cortical malformation in beta-catenin mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 606-14.
 55. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Huang J, Swiderski RE, Pietila J, et al. Evidence supporting WNT2 as an autism susceptibility gene. *Am J Med Genet* 2001; 105: 406-13.
 56. Ball RW, Warren-Paquin M, Tsurudome K, Liao EH, Elazzouzi F, Cavanagh C, et al. Retrograde BMP signaling controls synaptic growth at the NMJ by regulating trio expression in motor neurons. *Neuron* 2010; 66: 536-49.
 57. Chen LY, Rex CS, Babayan AH, Kramer EA, Lynch G, Gall CM, et al. Physiological activation of synaptic Rac > PAK (p-21 activated kinase) signaling is defective in a mouse model of fragile X syndrome. *J Neurosci* 2010; 30: 10977-84.
 58. Stornetta RL, Zhu JJ. Ras and Rap signaling in synaptic plasticity and mental disorders. *Neuroscientist* 2011; 17: 54-78.
 59. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, Mardinly AR, Lipton DM, Flavell SW, et al. The Angelman syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc. *Cell* 2010; 140: 704-16.
 60. Ehninger D, Han S, Shilyansky C, Zhou Y, Li W, Kwiatkowski DJ, et al. Reversal of learning deficits in a *Tsc2+/S* mouse model of tuberous sclerosis. *Nat Med* 2008; 14: 843-8.
 61. Hampson DR, Adusei DC, Pacey LK. The neurochemical basis for the treatment of autism spectrum disorders and fragile X syndrome. *Biochem Pharmacol* 2011; 81: 1078-86.
 62. Dolen G, Osterweil E, Rao BS, Smith GB, Auerbach BD, Chattarji S, et al. Correction of fragile X syndrome in mice. *Neuron* 2007; 56: 955-62.
 63. Guy J, Gan J, Selfridge J, Cobb S, Bird A. Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome. *Science* 2007; 315: 1143-7.
 64. Goines P, Van de Water J. The immune system's role in the biology of autism. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 111-7.
 65. Paribello C, Tao L, Folino A, Berry-Kravis E, Tranfaglia M, Ethell IM, et al. Open label add-on treatment trial of minocycline in fragile X syndrome. *BMC Neurol* 2010; 10: 91.

Abnormalities of synaptogenesis in autism. Pathogenic and therapeutic implications

Introduction. The social, language, and behavioural problems that occur with autism suggest that this syndrome affects a functionally diverse and widely distributed set of neural systems.

Aims. To review the molecular pathways involved in synaptic growth, development, and stability of human synapses. We also examine the genes implicated in synaptogenesis which have been associated with autism. In particular, we highlight the role of these genes in synaptic cell adhesion, organization of presynaptic and postsynaptic specializations, growth signaling pathways, and endosomal function.

Development. Proper brain function requires stringent balance of excitatory and inhibitory synapse formation during neural circuit assembly. Mutation of genes that normally sculpt and maintain this balance results in severe dysfunction, causing neurodevelopmental disorders including autism, epilepsy, Angelman syndrome, fragile X syndrome, and Rett syndrome. Such mutations may result in defective architectural structuring of synaptic connections, molecular assembly of synapses and/or functional synaptogenesis.

Conclusions. Increased knowledge of abnormal mechanisms of human synaptogenesis may lead to define different etiopathogenic models of autism and to understand how far abnormal cell/synaptic growth and synaptic function could be reversed.

Key words. Autism. Autism spectrum disorders. Genetics. Neurobiology. Synapse. Synaptogenesis.