

Morfología Neuronal en el Trastorno del Espectro Autista

Neuronal Morphology in Autism Spectrum Disorder

Bélgica Vásquez¹ & Mariano del Sol²

VÁSQUEZ, B. & DEL SOL, M. Morfología neuronal en el trastorno del espectro autista. *Int. J. Morphol.*, 38(5):1513-1518, 2020.

RESUMEN: El trastorno del espectro autista (TEA) abarca un grupo de trastornos multifactoriales del neurodesarrollo caracterizados por una comunicación e interacción social deteriorada y por comportamientos repetitivos y estereotipados. Múltiples estudios han revelado que en el TEA existen disfunciones sinápticas, en la cual la morfología y función neuronal son sustratos importantes en esta patología. En esta revisión comentamos los datos disponibles a nivel de anomalías neuronales en el TEA, enfatizando la morfología de las dendritas, espinas dendríticas y citoesqueleto de actina. Las dendritas y espinas dendríticas, ricas en actina, forman la parte postsináptica de la mayoría de las sinapsis excitadoras. En el TEA, los datos obtenidos apuntan a una desregulación en el crecimiento y desarrollo dendrítico, así como una alteración en la densidad de las espinas dendríticas. Lo anterior, se ve acompañado de alteraciones en la remodelación y composición del citoesqueleto neuronal. Para comprender mejor la fisiopatología del TEA, es necesario mayor información sobre cómo los cambios morfofuncionales de los actores que participan en la sinapsis impactan en los circuitos y el comportamiento.

PALABRAS CLAVE: Trastorno del espectro autista; Dendritas; Espinas dendríticas; Citoesqueleto; Actina; Morfología.

INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) se caracteriza por deficiencias en la interacción social, el lenguaje, el comportamiento y las funciones cognitivas (APA, 2013). El fenotipo del autismo no es idéntico en las personas afectadas. La heterogeneidad de la progresión de la enfermedad, la gravedad de sus síntomas y los diversos trastornos asociados comórbidos llevan a creer en sustratos neurológicos variables de la enfermedad. Actualmente, existe un debate en curso acerca de cuán permanentes son las alteraciones neuromorfológicas en el cerebro y si existe una plasticidad reversible de tales cambios. Diversas investigaciones se han dedicado a los períodos críticos en el desarrollo del cerebro en el cual son sensibles a factores ambientales (LeBlanc & Fagiolini, 2011; Berger *et al.*, 2013).

Las características centrales y los signos de autismo proporcionan evidencias sobre las áreas cerebrales afectadas y los sistemas neuronales involucrados (Amaral *et al.*, 2008; Blatt, 2012; Nickl-Jockschat *et al.*, 2012). Sin embargo, la comprensión de la anatomía y la patología del cerebro de las personas con TEA es muy limitada. Muy pocos estudios *post mortem* se han llevado a cabo utilizando muestras de tejido de personas con TEA. Una de las

principales razones es la escasez de tejido cerebral disponible para la investigación. Además, el tejido cerebral *post mortem* recolectado no siempre está en condiciones óptimas debido a los altos intervalos desde que el donante fallece hasta que el cerebro se recupera y se sumerge en el fijador (Martínez-Cerdeño, 2017). Esto se debe, en gran medida, a la falta de apoyo para estudios *post mortem* en humanos en comparación con estudios en modelos animales y al énfasis que se les da a los aspectos moleculares de los trastornos. La mayoría de los estudios *post mortem* que usan tejidos de personas con TEA se han centrado en comprender los tipos celulares que se ven afectados (Courchesne *et al.*, 2011; Wegiel *et al.*, 2015; Avino *et al.*, 2018). En contraste con el bajo número de estudios en tejido humano, aquellos en modelos genéticos animales son abundantes. Sin embargo, aunque informativos, estos estudios deben interpretarse adecuadamente, ya que todavía se tiene una comprensión deficiente de las características específicas de las estructuras neuronales en el cerebro humano y en los cerebros de los modelos animales (Martínez-Cerdeño).

Por otro lado, los estudios familiares y de gemelos han revelado que el TEA tiene un fuerte componente genético, con numerosos genes afectados (de la Torre-

¹ Universidad de Tarapacá, Arica, Chile.

² Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Ubieta *et al.*, 2016). Las investigaciones han revelado que las mutaciones en los genes convergen en vías celulares comunes que se cruzan en la sinapsis (Peca & Feng, 2012; Bourgeron, 2015). Estos genes codifican moléculas de adhesión celular, proteínas de andamiaje y proteínas involucradas en la transcripción sináptica, síntesis y degradación de proteínas, que afectan varios aspectos de la sinapsis, incluida la formación y eliminación de sinapsis, la transmisión sináptica y la plasticidad (Guang *et al.*, 2018). Esto sugiere que la patogénesis del TEA puede atribuirse, al menos en parte, a la disfunción sináptica. En base a lo anterior, la comprensión actual de las anomalías neuroanatómicas en el autismo no solo incluye cambios anatómicos graves en varias áreas del cerebro (Amaral *et al.*; Wegiel *et al.*, 2014), sino que también, alteraciones microestructurales en las células neuronales como consecuencia de mutaciones genéticas (Bourgeron; Gilbert & Man, 2017; Khatri *et al.*, 2018).

En la sinapsis, las dendritas y las espinas dendríticas son las principales estructuras neuronales que reciben información de otras neuronas y células gliales, y su número, tamaño y morfología son algunos de los factores cruciales que determinan cómo se integran las señales provenientes de las sinapsis individuales (Martínez-Cerdeño). Por otra parte, los cambios en la forma y el tamaño de las dendritas y espinas dendríticas se correlacionan con los cambios funcionales en las sinapsis excitadoras y dependen en gran medida de la remodelación del citoesqueleto de actina subyacente (Joensuu *et al.*, 2018).

La evidencia reciente implica que, en las sinapsis, las dendritas, espinas dendríticas y el citoesqueleto de actina son sustratos importantes de la patogénesis en los trastornos del neurodesarrollo, incluido el TEA. Por lo tanto, comprender la patología de estas estructuras puede proporcionar una idea de su etiología y mejorar la comprensión del fenotipo autistas.

En esta revisión, nos centraremos en los datos disponibles a nivel de anomalías celulares de las neuronas en el TEA, enfatizando en las dendritas, espinas dendríticas y citoesqueleto de actina.

Dendritas neuronales

Las dendritas son prolongaciones protoplásmicas ramificadas de las neuronas, dedicadas principalmente a la recepción de estímulos. La compleja morfología del árbol dendrítico y sus propiedades permite a las neuronas recibir y calcular entradas provenientes de otras células. Por lo tanto, la morfología dendrítica adecuada es crucial para el funcionamiento normal del sistema nervioso.

La formación de la arborización dendrítica es un proceso dinámico. La regulación intrínseca de la morfogénesis de la ramificación dendrítica surge a través de una combinación de expresión génica de fondo, restricciones estructurales impuestas por las dimensiones celulares, propiedades biofísicas de los elementos del citoesqueleto intracelular y el control autónomo celular de la topología del árbol y la probabilidad de ramificación. Las influencias epigenéticas en el patrón de la morfogénesis ramificada surgen de señales microambientales limitadas temporal o espacialmente, que incluyen interacciones célula-célula homotípicas y heterotípicas, quimioatrayentes y quimiorrepelentes, hormonas y factores de crecimiento, y patrones y niveles de actividad eléctrica homogéneos y heterotípicos (Kollins & Davenport, 2006).

La mayoría de las dendritas se forman durante el periodo embrionario, siguiendo un patrón de crecimiento lento de dendritas seguido de un periodo muy rápido de extensión dendrítica y un largo período de estabilización del eje dendrítico (Williams & Truman, 2004). Los patrones de ramificación maduros se establecen no solo por el alargamiento de las neuritas y la formación de nuevas ramas, sino también, por la retracción y eliminación de ramas, donde las ramas dendríticas se acortan o eliminan mediante la remodelación de la dendrita para optimizar la conectividad y la función de los circuitos neuronales (Cline, 2001; Puram *et al.*, 2010; Tao & Rolls, 2011). La eliminación selectiva y activa de las dendritas después del establecimiento inicial de la capa cortical es esencial para dar forma a la arquitectura funcional de la corteza (Koester & O'Leary, 1992).

Los estudios de dendritas en el cerebro de humanos con TEA son limitados y los datos disponibles parecen ser contradictorios. Un grupo de investigaciones han arrojado resultados que indican una reducción en el número o complejidad dendrítica en cerebros autistas. Williams *et al.* (1980), a través del método rápido de Golgi, reportaron una reducción en el calibre de las dendritas de la porción media del eje apical de las células pirámides de la capa V del giro frontal medio en dos de los cuatro casos estudiados. Ambos eran de sexo masculino, con 12 y 27 años de edad. Raymond *et al.* (1996), también a través del método rápido de Golgi, informaron que las neuronas en la región CA4 y CA1 del hipocampo de dos niños autistas (7 y 9 años de edad) presentaban reducción de la ramificación dendrítica en comparación con sus controles de la misma edad. Así mismo, Mukaetova-Ladinska *et al.* (2004) informaron que la corteza prefrontal dorsolateral en dos individuos adultos con autismo presentó números reducidos de dendritas.

Por el contrario, estudios más recientes han demostrado un mayor desarrollo de la arborización dendrítica en

cerebros de individuos autistas. Por ejemplo, la macrocefalia se ha identificado en un subgrupo de aproximadamente un 15 % de individuos de sexo masculino con TEA (Liberio *et al.*, 2017) y se ha sugerido que una de las causas que conducen a la macrocefalia es el resultado de un mayor número y tamaño de las dendritas, que puede ser producto de una excesiva arborización de las mismas (Jan & Jan, 2010). De manera consistente con lo anterior, se ha demostrado que los genes del TEA, incluidos FMRP y Mecp2, afectan la morfología neuronal en modelos animales (Berman *et al.*, 2012; de Anda *et al.*, 2012; Pathania *et al.*, 2014).

En base a las evidencias disponibles, pareciera ser que existe una desregulación en el crecimiento y el desarrollo dendríticos en los individuos con TEA. Por una parte, el patrón dendrítico simplificado que se ha observa en algunos pacientes autistas, podría deberse a una reducción de la maduración en lugar de una malformación (Martínez-Cerdeño *et al.*, 2016) y, por otra, una mayor arborización dendrítica podría estar relacionado con una disminución de la poda dendrítica (Jan & Jan). Con todo, en ambos casos, se esperarían procesos celulares incorrectamente alineados o alterados. Lo anterior deja en evidencia que, para comprender mejor el efecto del autismo en la morfología, el número y la función de la dendrita, y para establecer la relevancia clínica de los cambios descritos, se requerirán estudios adicionales en humanos.

Espinas dendríticas

Estrechamente relacionado con la ramificación dendrítica en el sistema nervioso central, está la formación de pequeñas protuberancias altamente móviles llamadas espinas dendríticas. Las espinas dendríticas contienen neurotransmisores y neuropéptidos, receptores, moléculas de señalización, así como canales iónicos y otras proteínas que participan en la sináptica (Sala & Segal, 2014). Al recibir la mayor parte del aporte sináptico excitatorio en la corteza cerebral madura, las espinas dendríticas muestran una heterogeneidad estructural y funcional que, finalmente influye en las propiedades de señalización neuronal (Crino *et al.*, 1998; Harris, 1999; Kasai *et al.*, 2004). Los cambios morfológicos de las espinas dendríticas dependen de los estímulos, el entorno y la ubicación, capacidades que son clave para la plasticidad sináptica (Sala & Segal). La morfología, el número y la densidad de las espinas dendríticas son factores cruciales que determinan la fuerza y la estabilidad de la transmisión sináptica (Luebke *et al.*, 2010; Sala & Segal).

Estructuralmente, las espinas dendríticas comprenden una cabeza bulbosa rica en actina unida al eje de la dendrita a través de un cuello estrecho, y cada uno de es-

tos elementos exhibe una gran variación entre las espinas. Morfológicamente, las espinas dendríticas se pueden subdividir en dos grupos: espinas pequeñas, caracterizadas como filopodiales o delgadas, y espinas grandes, caracterizadas como rechonchas, fenestradas o como hongos (Crino *et al.*; Harris; Kasai *et al.*). Durante el desarrollo de la neurona cortical, las dendritas inicialmente generan protuberancias filopodiales largas y delgadas, pero a medida que avanza la diferenciación, estas filopodias dendríticas lábiles se reemplazan primero con “protospinas” polimórficas y luego con espinas ricas en actina, como el tipo hongo, que suelen ser las más estables (Ziv & Smith, 1996; Ehlers, 2002; Roelandse *et al.*, 2003; Niell *et al.*, 2004). La mayoría de las sinapsis glutamatérgicas excitatorias se encuentran en las espinas dendríticas. Por lo tanto, la formación, maduración y eliminación de las espinas dendríticas son procesos esenciales en la transmisión sináptica (Roberts *et al.*, 2010).

Las alteraciones de las espinas dendríticas reflejan la presencia de anomalías en las conexiones neuronales en los circuitos cerebrales en el TEA (Martínez-Cerdeño; Joensuu *et al.*). Williams *et al.*, descubrieron una reducción aparente en la densidad de las espinas en las dendritas de algunas neuronas piramidales en el hipocampo de un adolescente y un paciente adulto con TEA. Más tarde, Hutsler & Zhang (2010) examinaron las espinas dendríticas en las células piramidales corticales en la corteza de sujetos con TEA y en sus controles de la misma edad (rango 10 - 46 años). Las células piramidales se estudiaron dentro de las capas corticales superficiales y profundas de las regiones de los lóbulos frontal, temporal y parietal. En relación con los controles, las densidades de las espinas dendríticas fueron mayores en los sujetos con TEA. En los análisis restringidos a las dendritas apicales de las células piramidales, se encontraron mayores densidades de espinas predominantemente dentro de la capa II de cada ubicación cortical y dentro de la capa V del lóbulo temporal. Las altas densidades de las espinas dendríticas se asociaron con una disminución de los pesos cerebrales y se encontraron con mayor frecuencia en sujetos con TEA con niveles más bajos de funcionamiento cognitivo. Así mismo, Tang *et al.* (2014) informaron un aumento de la densidad de las espinas dendríticas con una reducción de la poda de las mismas en las neuronas piramidales de la capa V en el lóbulo temporal de cerebros *post mortem* de personas con TEA. Observaron que en los individuos controles, las densidades disminuyeron durante la primera y segunda década en un 41%, pero sólo en un 16% en los pacientes con TEA. Tang *et al.* propusieron que este déficit de poda, genera una eliminación alterada de las conexiones neuronales funcionalmente inapropiadas, lo que puede contribuir a anomalías en las funciones cognitivas que los humanos adquieren al fi-

nal de la niñez, adolescencia o edad adulta temprana, incluida la adquisición de habilidades ejecutivas como razonamiento, motivación, juicio, lenguaje y pensamiento abstracto.

A la fecha, la cantidad de datos recopilados del tejido humano es escasa, sin embargo, está claro que una alteración en la densidad de las espinas dendríticas está relacionada con la patogénesis del autismo. No obstante, el hecho de que se informaron diferentes densidades, indica que el número y el tamaño de las espinas dendríticas pueden depender del área de la corteza cerebral, la capa cortical y la edad del paciente, entre otras variables (Martínez-Cerdeño).

Citoesqueleto de actina

La remodelación dinámica del citoesqueleto de actina es una parte crítica de la mayoría de las actividades celulares. La transición entre dos formas de actina, la actina globular (G) monomérica y la actina filamentosa (F), está estrechamente regulada en el tiempo y el espacio por un gran número de señalización, andamiaje y proteínas de unión a actina. La mayoría de estas proteínas integran dominios de unión de actina, interacción proteína-proteína, unión de membrana y señalización. En respuesta a las señales extracelulares, a menudo mediadas por las GTPasas de la familia Rho, las proteínas que se unen a la actina controlan el citoesqueleto de actina celular al regular la nucleación, el alargamiento (polimerización), el mantenimiento, el corte, el taponamiento y la despolimerización de los filamentos de actina (Joensuu *et al.*).

La proteína de unión a cortactina 2 (CTTNBP2) se expresa altamente en las espinas dendríticas, donde interactúa localmente con las proteínas para controlar la formación y el mantenimiento de las mismas. La cabeza de la espina dendrítica típicamente contiene una red densa de actina F ramificada, cruzada y corta (Hotulainen & Hoogenraad, 2010), y se ha demostrado que CTTNBP2 regula la movilidad y distribución de cortactina que, a su vez, controla la morfogénesis de las espinas dendríticas vía ramificación y estabilización de la actina F (Chen *et al.*, 2012; Chen & Hsueh, 2012).

La remodelación del citoesqueleto de actina se considera uno de los factores críticos asociados con el TEA (Joensuu *et al.*; Falougy *et al.*, 2019). Es probable que la desregulación de las vías de señalización responsables del reordenamiento del citoesqueleto neuronal contribuya al desarrollo de un comportamiento de tipo autista. Muchos de los genes de riesgo del TEA codifican proteínas de andamiaje sináptico, receptores, moléculas de adhesión celular o proteínas que controlan la dinámica del citoesqueleto de

actina, todo lo cual afecta directamente la fuerza y el número sináptico y, en última instancia, la conectividad neuronal en el cerebro (Joensuu *et al.*). La actina es el componente básico de las células y regula la forma y la densidad de las espinas dendríticas (Hotulainen & Hoogenraad). La alteración del citoesqueleto de actina y sus reguladores puede conducir a un desequilibrio en la dinámica del citoesqueleto que, a su vez, puede causar alteraciones en el tamaño, la forma y el número de las espinas dendríticas, así como en la arborización neural (Joensuu *et al.*).

Las alteraciones en la composición del citoesqueleto neuronal, en particular las anomalías en la polimerización de los filamentos de actina y sus proteínas asociadas en el modelo de autismo en ratón cepa C58/J (Baron-Mendoza *et al.*, 2018), subyacen a las consecuencias funcionales en el comportamiento que resultan en síntomas y correlaciones clínicas del TEA. Una serie de estudios evidencia que la interrupción del citoesqueleto de actina a través de Rho GTPasas desreguladas contribuye al fenotipo autista (Zeidan-Chulia *et al.* 2013; Sadybekov *et al.* 2017). Junto con lo anterior, se ha demostrado que el control anormal de la polimerización de actina podría estar implicado en la regulación de las sinapsis glutamatérgicas en el TEA (Sadybekov *et al.*).

CONCLUSIONES

Aunque los factores etiológicos del TEA son muy heterogéneos, las investigaciones recientes han apuntado fuertemente a que la patogénesis del TEA, al menos en parte, puede atribuirse a la disfunción sináptica. Un tema común que emerge dentro de este campo es que, en el cerebro en desarrollo, las alteraciones en las dendritas, espinas dendríticas y citoesqueleto de actina, dan como resultado redes neuronales alteradas que conducen, en última instancia, a una disfunción social y cognitiva compleja. En general, los datos obtenidos de los estudios en el TEA apuntan a una desregulación en el crecimiento y el desarrollo dendrítico, así como una alteración en la densidad de las espinas dendríticas. Lo anterior, se ve acompañado de alteraciones en la remodelación y composición del citoesqueleto neuronal.

Para comprender mejor la fisiopatología del TEA, es necesario mayor información sobre cómo los cambios morfofuncionales de los actores que participan en la sinapsis impactan en los circuitos y el comportamiento.

Los estudios *post mortem* de cerebros de personas con TEA son necesarios para continuar indagando en estos

temas. Al respecto, es necesario un mayor número de muestras, salvaguardando estrictamente los protocolos de recolección y procesamiento de los tejidos, así como el historial clínico de sus donantes.

VÁSQUEZ, B. & DEL SOL, M. Neuronal morphology in autism spectrum disorder. *Int. J. Morphol.*, 38(5):1513-1518, 2020.

SUMMARY: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a group of multifactorial neurodevelopmental disorders, characterized by impaired communication and social interaction skills, and by repetitive and stereotyped behaviors. Multiple studies report that there are synaptic dysfunctions in ASD, in which important substrates such as morphology and neuronal function are involved in this pathogenesis. In this review we discuss the data available at the level of neuronal abnormalities in ASD, and emphasize the morphological aspects of dendrites, dendritic spines, and actin cytoskeleton. Actin-rich dendrites and dendritic spines shape the postsynaptic part of the most excitatory synapses. In ASD, the data points to a dysregulation in dendritic growth and development, as well as an alteration in the density of dendritic spines. This is accompanied by alterations in the remodeling and composition of the neuronal cytoskeleton. In order to better understand the pathophysiology of ASD, further information is needed on how the elements of synaptic morphofunctional changes impact circuits and behavior.

KEY WORDS: Autism spectrum disorder; Dendrites; Dendritic spines; Cytoskeleton; Actin; Morphology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amaral, D. G.; Schumann, C. M. & Nordahl, C. W. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci.*, 31(3):137-45, 2008.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th. Washington DC, 2013.

Avino, T. A.; Barger, N.; Vargas, M. V.; Carlson, E. L.; Amaral, D. G.; Bauman, M. D. & Schumann, C. M. Neuron numbers increase in the human amygdala from birth to adulthood, but not in autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 115(14):3710-15, 2018.

Baron-Mendoza, I.; Garcia, O.; Calvo-Ochoa, E.; Rebollar-Garcia, J. O.; Garzon-Cortes, D.; Haro, R. & Gonzalez-Arenas, A. Alterations in neuronal cytoskeletal and astrocytic proteins content in the brain of the autistic-like mouse strain C58/J. *Neurosci. Lett.*, 682:32-38, 2018.

Berger, J. M.; Rohn, T. T. & Oxford, J. T. Autism as the Early Closure of a Neuroplastic Critical Period Normally Seen in Adolescence. *Biol. Syst. Open Access.*, 1:10.4172/2329-6577.1000118, 2013.

Berman, R. F.; Murray, K. D.; Arque, G.; Hunsaker, M. R. & Wenzel, H. J. Abnormal dendrite and spine morphology in primary visual cortex in the CGG knock-in mouse model of the fragile X premutation. *Epilepsia*, 53(Suppl 1):150-60, 2012.

Blatt, G. J. *The Neuropathology of Autism*. Scientifica, 2012:ID703675, 2012.

Bourgeron, T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci.*, 16(9):551-63, 2015.

Chen, Y. K.; Chen, C. Y.; Hu, H. T. & Hsueh, Y. P. CTTNBP2, but not CTTNBP2NL, regulates dendritic spinogenesis and synaptic distribution of the striatin-PP2A complex. *Mol Biol Cell.*, 23(22):4383-92, 2012.

Chen, Y. K. & Hsueh, Y. P. Cortactin-binding protein 2 modulates the mobility of cortactin and regulates dendritic spine formation and maintenance. *J. Neurosci.*, 32(3):1043-55, 2012.

Cline, H. T. Dendritic arbor development and synaptogenesis. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 11(1):118-26, 2001.

Crino, P.; Khodakhah, K.; Becker, K.; Ginsberg, S.; Hemby, S. & Eberwine, J. Presence and phosphorylation of transcription factors in developing dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95(5):2313-8, 1998.

Courchesne, E.; Mouton, P. R.; Calhoun, M.; Semendeferi, K.; Ahrens-Barbeau, C.; Hallet, M. J.; Barnes, C. C. & Pierce, K. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306(18):2001-10, 2011.

de Anda, F. C.; Rosario, A. L.; Durak, O.; Tran, T.; Gräff, J.; Meletis, K.; Rei, D.; Soda, T.; Madabhushi, R.; Ginty, D. D.; Kolodkin, A. L. & Tsai, L. H. Autism spectrum disorder susceptibility gene TAOK2 affects basal dendrite formation in the neocortex. *Nat. Neurosci.*, 15(7):1022-31, 2012.

de la Torre-Ubieta, L.; Won, H.; Stein, J. L. & Geschwind, D. H. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat. Med.*, 22:345-61, 2016.

Ehlers, M. D. Molecular morphogens for dendritic spines. *Trends Neurosci.*, 25(2):64-7, 2002.

Falougy, H. E.; Filova, B.; Ostatnikova, D.; Bacova, Z. & Bakos J. Neuronal morphology alterations in autism and possible role of oxytocin. *Endocr. Regul.*, 53(1):46-54, 2019.

Gilbert, J. & Man, H. Y. Fundamental elements in autism: from neurogenesis and neurite growth to synaptic plasticity. *Front. Cell Neurosci.*, 11:359, 2017.

Guang, S.; Pang, N.; Deng, X.; Yang, L.; He, F.; Wu, L.; Chen, C.; Yin, F. & Peng, J. Synaptopathology involved in autism spectrum disorder. *Front. Cell Neurosci.*, 12:470, 2018.

Harris, K. M. Structure, development, and plasticity of dendritic spines. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 9(3):343-8, 1999.

Hotulainen, P. & Hoogenraad, C. C. Actin in dendritic spines: connecting dynamics to function. *J. Cell Biol.* 189(4):619-29, 2010.

Hutsler, J. J. & Zhang, H. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res.*, 1309:83-94, 2010.

Jan, Y. N. & Jan, L. Y. Branching out: mechanisms of dendritic arborization. *Nat. Rev. Neurosci.*, 11(5):316-28, 2010.

Joensuu, M.; Lanoue, V. & Hotulainen, P. Dendritic spine actin cytoskeleton in autism spectrum disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 84(Pt B):362-81, 2018.

Khatri, N.; Gilbert, J. P.; Huo, Y.; Sharafli, R.; Nee, M.; Qiao, H. & Man, H. Y. The Autism Protein Ube3A/E6AP Remodels Neuronal Dendritic Arborization via Caspase-Dependent Microtubule Destabilization. *J. Neurosci.*, 38(2):363-378, 2018.

Kasai, H.; Matsuzaki, M.; Noguchi J. Yasumatsu, N. & Honkura, N. Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends Neurosci.*, 49(3 Suppl):276-81, 2004.

Koester, S. E. & O'Leary, D. D. Functional classes of cortical projection neurons develop dendritic distinctions by class-specific sculpting of an early common pattern. *J. Neurosci.*, 12(4):1382-93, 1992.

Kollins, K. M. & Davenport, R. W. *Branching morphogenesis in vertebrate neurons*. In: Davies, J. A. (eds). *Branching Morphogenesis*, Springer, New York, 2006.

LeBlanc, J. J. & Fagiolini, M. Autism: a "critical period" disorder?. *Neural Plast.*, 2011:921680, 2011.

Liberio, L. E.; Nordahl, C. W.; Li, D. D. & Amaral, D. G. *Macrocephaly and megalencephaly in autism spectrum disorder*. In: Casanova, M. F.; El-Baz, A. & Suri, J. S. (eds). *Autism Imaging and Devices*. CRC Press, New York, 2017.

Luebke, J.; Weaver, C. M.; Rocher, A. B.; Rodriguez, A.; Crimins, J. L.; Dickstein, D. L.; Wearne, S. L. & Hof, P. R. Dendritic vulnerability in neurodegenerative disease: insights from analyses of cortical pyramidal neurons in transgenic mouse models. *Brain Struct. Funct.*, 214(2-3):181-99, 2010.

- Martínez-Cerdeño, V.; Maezawa, I. & Jin, L. W. *Dendrites in autism spectrum disorders*. In: Emoto, K.; Wong, R.; Huang, E. & Hoogenraad, C. (eds). *Dendrites*. Springer, Tokyo, 2016.
- Martínez-Cerdeño, V. Dendrite and spine modifications in autism and related neurodevelopmental disorders in patients and animal models. *Dev. Neurobiol.*, 77(4):393-404, 2017.
- Mukaetova-Ladinska, E. B.; Arnold, H.; Jaros, E.; Perry, R. & Perry, E. Depletion of MAP2 expression and laminar cytoarchitectonic changes in dorsolateral prefrontal cortex in adult autistic individuals. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 30(6):615-23, 2004.
- Nickl-Jockschat, T.; Habel, U.; Michel, T. M.; Manning, J.; Laird, A. R.; Fox, P. T.; Schneider, F. & Eickhoff, S. B. Brain structure anomalies in autism spectrum disorder--a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum. Brain Mapp* 33(6):1470-89, 2012.
- Niell, C. M.; Meyer, M. P. & Smith, S. J. *In vivo* imaging of synapse formation on a growing dendritic arbor. *Nature Neurosci.*, 7(3):254-60, 2004.
- Pathania, M.; Davenport, E. C.; Muir, J.; Sheehan, D. F.; López-Doménech, G. & Kittler, J. T. The autism and schizophrenia associated gene CYFIP1 is critical for the maintenance of dendritic complexity and the stabilization of mature spines. *Transl. Psychiatry*, 4(3):e374, 2014.
- Peca, J. & Feng, G. Cellular and synaptic network defects in autism. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 22(5):866-72, 2012.
- Puram, S.; Kim, A. H. & Bonni, A. An old dog learns new tricks: a novel function for Cdc20-APC in dendrite morphogenesis in neurons. *Cell Cycle*, 9(3):482-5, 2010.
- Raymond, G. V.; Bauman, M. L. & Kemper, T. L. Hippocampus in autism: a Golgi analysis. *Acta Neuropathol.*, 91(1):117-9, 1996.
- Roberts, T.F.; Tschida, K. A.; Klein, M. E. & Mooney, R. Rapid spine stabilization and synaptic enhancement at the onset of behavioural learning. *Nature*, 463(7283):948-52, 2010.
- Roelandse, M.; Welman, A.; Wagner, U.; Hagmann, J. & Matus, A. Focal motility determines the geometry of dendritic spines. *Neurosci.*, 121(1):39-49, 2003.
- Sadybekov, A.; Tian, C.; Arnesano, C.; Katritch, V. & Herring, B. E. An autism spectrum disorder-related de novo mutation hotspot discovered in the GEF1 domain of Trio. *Nat. Commun.*, 8(1):601, 2017.
- Sala, C. & Segal, M. Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev.*, 94(1):141-88, 2014.
- Tang, G.; Gudsruk, K.; Kuo, S.; Cotrina, M. L.; Rosoklija, G. B.; Sosunov, A. A.; Sonders, M. S.; Kanter, E.; Castagna, C.; Yamamoto, A.; Yue, Z.; Arancio, O.; Peterson, B. S.; Champagne, F. A.; Dwork, A. J.; Goldman, J. & Sulzer, D. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron*, 83(5):1131-43, 2014.
- Tao, J. & Rolls, M. M. Dendrites have a rapid program of injury-induced degeneration that is molecularly distinct from developmental pruning. *J. Neurosci.*, 31(14):5398-405, 2011.
- Wegiel, J.; Flory, M.; Kuchna, I.; Nowicki, K.; Ma, S. Y.; Imaki, H.; Wegiel, J.; Cohen, I. L.; London, E.; Brown, W. T. & Wisniewski, T. Brain-region-specific alterations of the trajectories of neuronal volume growth throughout the lifespan in autism. *Acta Neuropathol. Commun.*, 2:28, 2014.
- Wegiel, J.; Flory, M.; Kuchna, I.; Nowicki, K.; Ma, S. Y.; Imaki, H.; Wegiel, J.; Frackowiak, J.; Kolecka, B. M.; Wierzb-Bobrowicz, T.; London, E.; Wisniewski, T.; Hof, P. R. & Brown, W. T. Neuronal nucleus and cytoplasm volume deficit in children with autism and volume increase in adolescents and adults. *Acta Neuropathol. Commun.*, 3:2, 2015.
- Williams, R. S.; Hauser, S. L.; Purpura, D. P.; DeLong, G. R. & Swisher, C. N. Autism and mental retardation: neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol.*, 37(12):749-53, 1980.
- Williams, D. W. & Truman, J. W. Mechanisms of dendritic elaboration of sensory neurons in *Drosophila*: insights from in vivo time lapse. *J. Neurosci.*, 24(7):1541-50, 2004.
- Zeidan-Chulia, F.; Rybarczyk-Filho, J. L.; Salmina, A. B.; de Oliveira, B. H.; Noda, M. & Moreira, J. C. Exploring the multifactorial nature of autism through computational systems biology: calcium and the Rho GTPase RAC1 under the spotlight. *Neuromolecular Med.*, 15(2):364-83, 2013.
- Ziv, N. E. & Smith, S. J. Evidence for a role of dendritic filopodia in synaptogenesis and spine formation. *Neuron.*, 17(1):91-102, 1996.

Dirección para correspondencia:
Dra. BÉLGICA VÁSQUEZ
Universidad de Tarapacá
Arica
CHILE

Email: bvasquezp@uta.cl

Recibido : 08-03-2020
Aceptado: 30-04-2020